

OKSIKODONIN FARMAKOKINETIIKKA LAPSILLA

Hanna Pitkänen
Pro gradu -tutkielma
Proviisorin koulutusohjelma
Itä-Suomen Yliopisto
Farmasian laitos
Helmikuu 2013

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Farmasian laitos

Proviisorin koulutusohjelma

Farmakologia

PITKÄNEN HANNA, K: Oksikodonin farmakokinetiikka lapsilla

Opinnäytetutkielma, sivuja 66, liitteitä 5 (sivuja 21)

Opinnäytetutkielman ohjaajat: professori, erikoislääkäri Hannu Kokki ja proviisori, jatko-opiskelija Pyry Välitähti

Helmikuu 2013

oksikodoni, farmakokinetiikka, keskonen, vastasyntynyt, imeväinen

Vastasyntyneiden ja imeväisten elimistössä tapahtuu huomattavaa anatomista ja fysiologista kehitystä ensimmäisten elinkuukausien ja parin vuoden aikana. Nämä muutokset vaikuttavat lääkeaineen farmakokinetiikkaan ja -dynamiikkaan, minkä takia lääkkeiden kulku ja vaikutukset nuorimmilla lapsilla voivat poiketa aikuisiin verrattuna. Lasten farmakokineettisten erityisominaisuuksien ymmärtäminen on välttämätöntä lasten turvallisen lääkehoidon kannalta. Merkittävimmät erot vastasyntyneen ja aikuisen farmakokinetiikassa ovat maksan metabolisissa prosesseissa, mutta lääkkeiden imeytyminen ja jakautuminen elimistöön sekä munuaisten toiminta ovat myös tärkeitä huomioitavia seikkoja. Vastasyntyneillä maksametabolia on pääsääntöisesti tehottomampaa kuin aikuisilla. Suun kautta otettavien lääkkeiden farmakokinetiikka on nuorimmilla lapsilla vaikeammin ennustettavaa kuin aikuisilla. Vastasyntyneellä veden osuus kehossa on suurempi kuin aikuisilla, ja lääkeaineita kuljettavien plasmaproteiinien määrä vähäisempi, mikä vaikuttaa lääkeaineiden jakautumiseen. Vastasyntyneiden ja imeväisten farmakokineettisten erityisominaisuuksien takia lapsille käytettävien lääkkeiden tutkimusta tulee tehostaa, jotta yhä usemman lääkkeen käyttö lapsilla olisi tehokasta ja turvallista.

Opinnäytetutkielman kokeellinen osa oli osa laajempaa kliinistä lääketutkimusta, joka käsitteli oksikodonin farmakokinetiikkaa lapsilla. Sekä tutkimuksen suunnittelussa että analysoinnissa hyödynnettiin populaatiofarmakokineettisiä menetelmiä. Tutkimuksessa määritettiin oksikodonin farmakokinetiikkaa (tärkeimpänä puhdistuma) laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen keskosilla, täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla. Kokeellisen osan tulokset käsittelevät tutkimuksen ensimmäisiä 21 potilasta (6 keskosta, 5 täysiaikaista vastasyntynyttä, 5 iältään 3–6 kk ja 5 iältään 6–24 kk). Tutkittavilta kerättiin sekä veri- että virtsanäytteitä, joista määritettiin oksikodonin ja sen päämetaboliittien (noroksikodoni, oksimorfonin ja noroksimorfonin) pitoisuudet. Tulokset analysoitiin NONMEM-ohjelmalla, jolla sovitettiin etukäteen määritellyt parametrien (puhdistuma ja jakautumistilavuudet) kypsyminen kuvaavat yhtälöt havaittuun aineistoon. Tässä välianalyysissä käytetyistä malleista oksikodonin puhdistuman kehittymistä kuvasi parhaiten painon suhteen lineaarinen malli, jonka mukaan oksikodonin puhdistuma alle 2-vuotiailla lapsilla olisi 0,34 l/h/kg. Oletusarvoisesti myös ikä vaikuttaisi puhdistuman kehittymiseen, mutta tätä ei pystytty osoittamaan. On tärkeää huomata, että tässä välianalyysissä käytetyistä malleista mikään ei kuvaa aukottomasti oksikodonin farmakokinetiikkaa kyseessä olevassa populaatiossa. Välianalyysin potilasjoukko on alle 1/3 koko tutkimuksen potilastavoitemäärästä (n=72), joten odotettavaa on, että suuremmalla potilasjoukolla pystytään ennustamaan oksikodonin farmakokinetiikkaa alle 2-vuotiailla lapsilla luotettavammin.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences
School of Pharmacy

Academic degree of Master of Science in Pharmacy

Pharmacology

PITKÄNEN HANNA, K: Pharmacokinetics of oxycodone in children

Master's Thesis, 66 pages, appendixes 5 (21 pages)

Supervisors: professor, specialist Hannu Kokki and Master of Science in Pharmacy,
post graduate student Pyry Välitä

February 2013

oxycodone, pharmacokinetics, preterm newborn, newborn, infant

There is significant anatomical and physiological development in newborn's and infant's organs during first months and years of life. These maturation processes affect pharmacokinetics and –dynamics of drugs and therefore drugs' passage through the body and effects can be different between newborns and adults. It is necessary to understand the special features of pharmacokinetics in children to achieve safe medication for children. The most significant differences between newborns' and adults' pharmacokinetics are in liver metabolic processes. Attention must be paid also to differences in absorption, distribution and renal function. In general, liver metabolism is slower and pharmacokinetics of peroral medicines harder to predict in newborns than in adults. Relative water content of body is greater and there are fewer plasma proteins in newborns than in adults which affect distribution of many drugs. In order to achieve safe and effective medication for children there must be more medical research in this population.

The experimental part of this Master's Thesis was to participate in a clinical trial about pharmacokinetics of oxycodone in children. Population pharmacokinetic methods were used in the design of the study and also in analyzing the results. Oxycodone pharmacokinetics in children under 2 years old (6 preterm newborns, 5 term newborns, 5 aged 3—6 months and 5 aged 6—24 months) were defined after intravascular administration. Both blood and urine samples were collected and the concentration of oxycodone and it's major metabolites (noroxycodone, oxymorphone and noroxymorphone) were measured from the samples. The results were analyzed by NONMEM-program which fits models to data. Maturation of pharmacokinetic parameters (clearance, volume of distribution) was the major interest. The model that best described the maturation of oxycodone clearance allows linear maturation relative to weight. According to this model the clearance of oxycodone in children under 2 years old is 0,34 l/h/kg. Supposedly, there is also age-dependent maturation in clearance but this was not seen in this study. It is important to notice that none of the models used here is completely reliable. More patients are needed to gain more reliable results about oxycodone pharmacokinetics in newborns and infants.

ESIPUHE

Suoritin proviisorin koulutusohjelmaan kuuluvan pro gradu -työn Itä-Suomen Yliopiston Farmasian laitokselle farmakologian oppiaineessa. Kokeellinen osa oli osa Kuopion Yliopistollisessa Sairaalassa suoritettua kliinistä lääketutkimusta nimeltään "Oksikodonin farmakokinetiikka keskosilla ja imeväisikäisillä". Ohjaajinani toimivat professori, erikoislääkäri Hannu Kokki ja proviisori, jatko-opiskelija Pyry Välitalo. Haluan kiittää Hannua mahdollisuudesta mielenkiintoiseen pro gradu -aiheeseen ja hyvästä ohjauksesta koko työn ajan. Pyryä kiitän erityisesti populaatiofarmakokinetikkaan perehdyttämisestä ja hyvistä kommentteista työni varrella. Lisäksi kiitän Merja Kokkia kattavasta käytännön ohjauksesta sekä Kuopion Yliopistollisen Sairaalan Vastasyntyneiden Teho-osaston ja Lasten ja Nuorten Operatiivisen osaston henkilökuntaa yhteistyöstä tutkimuksen aikana.

Jouni, kiitos.

Kuopiossa 1.2.2013

Hanna Pitkänen

SISÄLLYSLUETTELO

I	KIRJALLISUUSKATSAUS.....	6
1	JOHDANTO.....	6
2	LASTEN FARMAKOKINEETTISET ERITYISPIIRTEET	8
2.1	Lääkeaineen imeytyminen.....	9
2.1.1	Ruoansulatuskanava	9
	Peroraalinen annostelu	9
	Suun ja nenän limakalvolle annostelu	11
	Rektaalinen annostelu.....	12
2.1.2	Iho	13
2.1.3	Lihaskuitu.....	13
2.2	Lääkeaineen jakautuminen.....	14
2.2.1	Kehon koostumus.....	14
2.2.2	Solukalvoproteiinit ja plasman kuljettajamolekyylit	15
2.3	Maksan metaboliaentsyymit	16
2.3.1	CYP3A	17
2.3.2	CYP2D6	22
2.3.3	Esimerkkejä muista metaboliaentsyymeistä.....	24
2.4	Munuaisten toiminta	26
2.4.1	Glomerulussuodatusnopeus (GFR)	26
2.4.2	Eritys ja takaisinotto munuaistiehyissä.....	27
3	OKSIKODONI JA SEN KÄYTTÖ LASTEN KIVUN HOIDOSSA	28
3.1	Oksikodonin farmakokinetiikka aikuisella.....	28
3.2	Oksikodonin kliininen käyttö ja tehokkaan kivunhoidon merkitys lapsilla.....	30
4	OKSIKODONIN FARMAKOKINETIIKKA ALLE 2-VUOTIAILLA LAPSILLA.....	32
4.1	<i>In vitro</i> -tutkimukset	32
4.2	<i>In vivo</i> -tutkimukset.....	33
4.3	Oksikodonin populaatiofarmakokinetiikka lapsilla	37
II	KOKEELLINEN OSA	38
1	TUTKIMUKSEN TARKOITUS	38
2	TUTKIMUKSEN KULKU, MATERIAALIT JA MENETELMÄT	39
2.1	Kliinisen tutkimuksen valmistelu	39
2.2	Kliinisen tutkimuksen kulku, materiaalit ja menetelmät	40
2.3	Tulosten käsittely.....	42
3	TULOKSET	45
4	POHDINTA	54

Liitteet:

Liite 1: Tutkimussuunnitelma

Liite 2: Fimean päätös

Liite 3: Ennakoilmoitus TUKIJA:lle ja Pohjois-Savon alueellisen eettisen toimikunnan lausunto

Liite 4: Organisaatiolupa

Liite 5: Potilasseurantalomake

KÄSITTEET

allometria	parametrien (esimerkiksi puhdistuma) skaalautuminen yksilön ominaisuuden (esimerkiksi paino) suhteen
AUC	<u>A</u> rea <u>U</u> nder <u>C</u> oncentration curve, konsentraatiokäyrän alainen pinta-ala; farmakokineettinen parametri, jonka avulla kuvataan esimerkiksi lääkeaineen oraalista hyötyosuutta
CYP	sytokromi-P450 (engl. <u>c</u> ytochrome <u>P</u> 450), endogeenisiä ja eksogeenisiä aineita metaboloiva entsyymiperhe
imeväinen	syntymänjälkeinen ikä 1—24 kk (engl. infant)
keskonen	ennen raskausviikkoa 37 syntynyt (engl. preterm neonate)
leikki-ikäinen lapsi	syntymänjälkeinen ikä 2—6 vuotta
NONMEM	<u>N</u> onlinear <u>M</u> ixed <u>E</u> ffects <u>M</u> odeling, epälineaarinen sekamalli; populaatiofarmakokineettinen mallinnusohjelma
θ (theta)	estimoitava populaatioparametri (esim. $CL=\theta_1$)
η (eta)	satunnaismuuttuja, joka kuvaa yksilöiden välistä vaihtelua
ω (omega)	η :n keskihajonta
ε (epsilon)	jäännösvaihtelu (additiivinen, add ja suhteellinen, pro)
σ (sigma)	ε :n keskihajonta
OFV	<u>O</u> bjective <u>F</u> unction <u>V</u> alue, NONMEM-mallien vertailuarvo
PBPK-malli	<u>P</u> hysiologically <u>B</u> ased <u>P</u> harmacokinetic, fysiologiaan perustuva farmakokineettinen malli
postmenstruaali-ikä (PMA)	sikiön tai syntyneen lapsen ikä laskettuna äidin edellisistä kuukautisista (engl. <u>p</u> ost <u>m</u> enstrual <u>a</u> ge)
postnataali-ikä (PNA)	ikä laskettuna syntymästä (engl. <u>p</u> ost <u>n</u> atal <u>a</u> ge)
täysiaikainen vastasyntynyt	$PMA \geq 37$ viikkoa ja $PNA < 1$ kk (engl. term neonate)

I KIRJALLISUUSKATSAUS

1 JOHDANTO

Vastasyntyneiden ja imeväisten kivun tehokas hoito on tärkeää niin akuutin kivunlievityksen kannalta kuin ehkäistäessä kipukokemuksen aiheuttamia muutoksia yksilön fysiologiassa ja käytöksessä (Allegaert ym. 2009). Kivun ehkäisyn, arvioinnin ja lääkkeettömän hoidon lisäksi lääkehoidon tehokkaalla toteuttamisella on tärkeä merkitys lasten kivun hoidossa. Lääkehoidon tehokas toteutus vaatii tietoa kipulääkkeen farmakokinetiikasta ja –dynamiikasta lapsilla sekä lasten fysiologian ja metabolisten prosessien tuntemista. Nykyisin lääkeannokset lapsille lasketaan useimmiten aikuisen annoksesta painon, kehon pinta-alan tai ikäryhmän perusteella (Cella ym. 2009). Näiden sijaan lapsen lääkeannoksen tulisi perustua tietoon lapsen fysiologisen kehityksen vaikutuksista lääkkeen farmakokinetiikkaan- ja dynamiikkaan.

Nuorimpia lapsia, vastasyntyneitä ja imeväisiä, ei voida käsitellä farmakokinetiikan ja –dynamiikan suhteen pieninä aikuisina (Anderson ja Holford 2008). Farmakokineettisiä tai –dynaamisia ominaisuuksia ei siis voida suhteuttaa aikuisen vastaavista pelkästään lapsen painon tai kehon pinta-alan perusteella, koska lapsen elimistössä tapahtuu kehitystä painon lisäksi iän suhteen. Vastasyntyneiden elintoimintojen tai metabolisten prosessien kehittymistä kuvaa usein paremmin postmenstuaalinen ikä (PMA) kuin syntymänjälkeinen ikä (PNA).

Monia lapsillekin käytettäviä lääkkeitä, muun muassa oksikodonia, ei ole riittävästi tutkittu lapsilla, eikä niillä ole virallisia annossuosituksia lapsille (Pandolfini ja Bonati 2005, El-Tahtawy ym. 2006). Tällaisten lääkkeiden niin sanottu *off label* –käyttö perustuu lähinnä kokemusperäiseen tietoon. Lääkkeiden *off label* –käytön laajuutta lapsilla on tutkittu useissa maissa (Pandolfini ja Bonati 2005). Vaikka *off label* –termin määrittely vaihtelee jonkin verran tutkimuksittain, voidaan todeta, että sairaaloissa ympäri maailman varsinkin vastasyntyneille määrätään paljon lääkkeitä virallisten suositusten ulkopuolelta: vastasyntyneiden osastoilla potilaista 80—97 % saa vähintään yhtä *off label*- tai rekisteröimätöntä (esimerkiksi *ex tempore* –valmisteet) lääkettä. Samanlaisia tuloksia on saatu myös Kuopion Yliopistollisessa Sairaalassa tehdyssä tutkimuksessa (Lindell-Osuagwu ym. 2009). Kuopiossa esimerkiksi

oksikodonia käytettiin lapsille vaihtoehtoisen annostelureitin (oraalinen) kautta ilman, että lääkkeen valmisteyhteenvedossa on ohjeita lääkkeen käyttöön lapsilla.

Lääkkeiden *off label* -käyttö lapsilla sekä vaatimukset lasten lääkkeiden tutkimiselle ovat luoneet tarpeen kliinisten lääketutkimusten optimointiin (Anderson ym. 2006, Edginton ym. 2006b). Matemaattiset *in silico* -tutkimukset auttavat muun muassa kliinisen tutkimuksen suunnittelussa, lääkeannoksen määrittelyssä ja riskinarvioinnissa. Lääkeaineen farmakokinetiikkaa voidaan ennustaa allometrisillä malleilla, joissa etukäteen määritellyt yhtälöt sovitetaan havaittuun aineistoon (Anderson ja Holford 2008). Tällöin esimerkiksi lääkeaineen puhdistuman kehittymistä määritetään painon ja standardipuhdistuman (esimerkiksi lääkkeen puhdistuma aikuisella) avulla. Pelkästään allometriaa käyttämällä ei välttämättä saada luotettavia puhdistumaennustuksia alle 2-vuotiailla lapsilla, koska menetelmä ei ota huomioon elimistön metabolisten toimintojen ikään liittyvää kehitystä (Björkman 2004, Anderson ja Holford 2011). Allometristä mallia voidaan parantaa huomioimalla puhdistuman kehittymistä kuvaava postmenstruaalinen ikä esimerkiksi E_{max} -mallilla, joka ennustaa puhdistuman kehittymistä hyvin varsinkin laajalla ikäryhmällä. Allometristen mallien lisäksi on kehitetty monimutkaisempia fysiologiaan perustuvia farmakokineettisiä malleja (physiologically based pharmacokinetic eli PBPK-mallit). Tällaista menetelmää ovat käyttäneet esimerkiksi Björkman (2004), Edginton ym. (2006a ja 2006b) sekä Johnson ym. (2006). PBPK-mallit vaativat pohjatietoa lääkkeen farmakokinetiikasta aikuisilla sekä lasten anatomisista ja fysiologisista eroista aikuisiin verrattuna. Tällaiset mallit ovat ennustaneet suhteellisen hyvin lääkkeiden farmakokinetiikkaa nuorimmilla lapsilla, mutta mallien parantamiseksi tarvitaan vielä lisää tietoa muun muassa maksaentsyymien kehittymisestä.

Vastasyntyneisyyskaudella ja varhaislapsuudessa elimistössä tapahtuu paljon muutoksia, jotka vaikuttavat lääkeaineiden farmakokinetiikkaan. Näistä muutoksista osa tunnetaan jo paremmin, mutta monet asiat kaipaavat vielä lisää tutkimusta. Maksaentsyymien kehittymisen tärkeä rooli vastasyntyneiden lääkitykseen ymmärretään, mutta monien entsyymien kypsyminenopeus ja osuudet lääkkeiden metaboliaan ovat epäselviä. Suuret yksilöiden väliset erot hankaloittavat lääkkeiden farmakokinetiikan ja oikean annoksen ennustamista vastasyntyneillä ja imeväisillä.

2 LASTEN FARMAKOKINEETTISET ERITYISPIIRTEET

Lasten elimistön anatomiset ja fysiologiset erot aikuisiin verrattuna vaikuttavat lääkeaineiden farmakokinetiikkaan ja –dynamiikkaan (Alcorn ja McNamara 2003). Nämä erot muuttavat lääkeaineen imeytymistä, jakautumista, eliminoitumista ja reseptorisitoutumista, mitkä vaikuttavat lääkkeen plasmapitoisuuteen ja lääkevasteeseen. Lääkkeen optimaalista plasmapitoisuutta, jolla saadaan haluttu lääkevaste ja vähäiset haitat, kutsutaan terapeutiseksi alueeksi (Marvola ym. 1999). Terapeuttinen alue vaihtelee lääkeaineittain. Joillakin lääkkeillä tämä alue on kapea ja joillain leveä. Esimerkiksi digoksiinilla on kapea terapeuttinen alue (seerumin terapeuttinen alue 0,8—1,8 ng/ml) (Dasgupta 2012). Fenoksimetyylipenisilliinin terapeuttinen alue on puolestaan leveä eikä se aiheuta helposti myrkytyksiä (Lääketietoa ammattilaisille 2012). Leveän terapeuttisen alueen omaavilla lääkkeillä pienet muutokset annoksessa tai farmakokinetiikassa eivät välttämättä aiheuta kliinisesti merkittäviä muutoksia lääkevasteeseen. Kapean terapeuttisen alueen omaavat lääkkeet sen sijaan ovat herkempiä annoksen ja farmakokinetiikan muutosten suhteen. Niiden pitoisuutta elimistössä on hyvä seurata lääkehoidon aikana, jottei tahattomasti ajauduta yli- tai aliannosteluun.

Tässä kappaleessa käsitellään vastasyntyneiden ja imeväisten anatomisen ja fysiologisen kehityksen vaikutuksia lääkkeen imeytymiseen, jakautumiseen ja eliminaatioon eli farmakokinetiikkaan.

2.1 Lääkeaineen imeytyminen

Suurin osa lääkkeistä kulkee elimistössä veren kuljettamina (Huupponen ja Raunio 2007). Tämä vaatii useimmiten lääkeaineen imeytymisen, jossa ruuansulatuskanavalla on suuri rooli johtuen oraalisten lääkkeiden laajasta käytöstä. Myös paikallisesti vaikuttavat lääkkeet voivat imeytyä systeemiseen verenkiertoon ja aiheuttaa systeemisesti sekä toivottuja että haitallisia sivuvaikutuksia. Tässä kappaleessa käsitellään lääkkeiden annostelureiteistä ruuansulatuskanavan, ihon ja lihaksen erityisominaisuuksia vastasyntyneillä ja imeväisillä.

2.1.1 Ruoansulatuskanava

Suurin osa lääkkeistä on suun kautta (peroraalisesti) otettavia valmisteita ja niiden imeytyminen ruuansulatuskanavasta verenkiertoon tapahtuu pääosin ohutsuolessa (Huupponen ja Raunio 2007). Lääkeaine voi imeytyä myös suun limakalvolta, mahalaukusta tai peräsuolesta.

Peroraalinen annostelu

Mahan ja ohutsuolen happamuus ja läpikulkuaika sekä ensikierron metabolia vaikuttavat peroraalisesti annetun lääkeaineen imeytymiseen (Anderson 2010). Myös suoliston mikrobiflooran ja ruuansulatusentsyymien, suolen epiteelisolujen kuljettajamolekyylien ja verenkierron ja sapen tuotannon kehittymättömyys nuorimmilla lapsilla voivat vaikuttaa lääkkeiden peroraaliseen hyötyosuuteen (Alcorn ja McNamara 2003, Kearns ym. 2003, Tetelbaum ym. 2005, Kaye 2011). Esimerkiksi suoliston mikrobiflooran kyky inaktivoida digoksiinia on olematon vastasyntyneillä ja imeväisillä verrattuna aikuisiin (Linday ym. 1987). Lapsen suoliston mikrobiflooran koostumukseen vaikuttaa muun muassa se, saako lapsi rintamaitoa vai maidonkorviketta (Loebstein ja Koren 1998). Sappihappojen tuotanto ja kuljetus eivät ole täysin kehittyneitä vastasyntyneillä, mikä heikentää rasvaliukoisten lääkkeiden imeytymistä (Kearns ym. 2003, Tetelbaum ym. 2005, Bartelink ym. 2006). Lääkkeiden imeytymiseen mahasta ja ohutsuolesta vaikuttavat myös vastasyntyneiden ja imeväisten tiheä ruokailu- ja ulostamisrytmi (Bartelink ym. 2006). Yleensä ottaen lääkkeiden imeytyminen maha-suolikanavasta on hitaampaa ja hyötyosuus huonommin ennustettavaa vastasyntyneillä ja imeväisillä verrattuna

vanhempiin lapsiin ja aikuisiin (Alcorn ja McNamara 2003, Kearns ym. 2003, Bartelink ym. 2006).

Mahan pH:lla ei ole kovin merkittävää roolia lääkkeiden imeytymisessä, koska suurin osa lääkkeistä imeytyy ohutsuolesta sen suuremman pinta-alan ansiosta (Huupponen ja Raunio 2007). Keskosten ja vastasyntyneiden mahan pH on poikkeava aikuisiin verrattuna, mutta ohutsuolen happamuudesta ei ole tarkkaa tietoa alle 2-vuotiailla lapsilla (Bartelink ym. 2006, Kaye 2011). Heti syntymän jälkeen vastasyntyneiden mahan pH on neutraali (6—8), mutta laskee hetkellisesti aikuisen tasolle (1—3,5) syntymänjälkeisten tuntien tai parin päivän aikana. Tämän jälkeen mahan pH taas nousee ja pysyy neutraalina vastasyntyneisyyskauden ajan (noin kuukauden ajan syntymän jälkeen). Keskosilla syntymänjälkeistä pH:n laskua ei tapahdu mahan haponerityksen puutteellisuuden vuoksi. Vastasyntyneisyyskauden jälkeen mahan haponeritys tehostuu ja mahan pH laskee aikuisen tasolle noin kahteen ikävuoteen mennessä. Mahan pH voi vaikuttaa heikkojen happojen ja emästen peroraalisiin hyötyosuuksiin (Alcorn ja McNamara 2003, Kearns ym. 2003, Bartelink ym. 2006). Penisilliinillä ja ampisilliinillä (heikkoja emäksiä) on havaittu paremmat hyötyosuudet ja korkeammat huippupitoisuudet peroraalisen kerta-annoksen jälkeen vastasyntyneillä kuin vanhemmilla lapsilla tai aikuisilla (Huang ja High 1953, Silverio ja Poole 1973). Silverio ja Poole (1973) havaitsivat oraalisen ampisilliinin kerta-annoksen AUC:n (area under concentration curve) olevan yli kolme kertaa suurempi vastasyntyneillä kuin aikuisilla (annos vastasyntyneillä 10 mg/kg ja aikuisilla 500 mg vastaten noin 8 mg/kg). Tämä voi tosin johtua paremman imeytymisen lisäksi myös heikommasta puhdistumasta. Heikoilla hapoilla, fenobarbitaalilla ja fenytoiinilla, peroraalinen hyötyosuus on vastasyntyneillä puolestaan alhainen (Wallin ym. 1974, Al Za'abi ym. 2006).

Mahan tyhjeneminen on hitaampaa ja suoliston peristaltiikka vaihtelevampaa vastasyntyneillä kuin aikuisilla (Tetelbaum ym. 2005, Kaye 2011). Ohut- ja paksusuolen yhteenlasketussa läpikulkuajassa on suuria yksilöiden välisiä eroja. Läpikulku-aika voi vastasyntyneellä ja imeväisellä olla 8—96 h eli yksilöiden välillä voi olla 12-kertaisia eroja. Aikuisella läpikulkuajassa voi olla jopa 24-kertaisia eroja yksilöiden välillä, mutta yleensä ottaen läpikulku-aika on lyhyempi (2—48 h) kuin

nuorimmilla lapsilla. Tämä vaikeuttaa peroraalista annostelua nuorilla lapsilla, koska lääkkeen farmakokinetiikasta tulee vaikeammin ennustettavaa. Peroraalisen lääkkeen imeytymiseen voi vaikuttaa myös potilaan asento (Queckenberg ja Fuhr 2009). Vastasyntyneet, etenkin sairaalahoidossa olevat, ovat usein makuuasennossa, mikä hidastaa mahan tyhjenemistä ja lääkkeen imeytymistä verenkiertoon.

Peroraalisesti annostellun lääkkeen hyötyosuuteen vaikuttaa maksassa ja suolen seinämässä tapahtuva ensikierron metabolia (Mönkkönen 2007). Metaboliaentsyymien kypsymättömyydestä johtuen peroraalisesti annosteltujen lääkkeiden hyötyosuus voi olla lapsilla vaihteleva ja poikkeava aikuisiin verrattuna (metaboliaentsyymien määrän ja toiminnan kypsymistä käsitellään luvussa 2.3). Maksan lisäksi lääkeaineita metaboloivia entsyymejä on myös suolen epiteelisoluissa, mutta näiden entsyymien toiminnan kehittymistä syntymän jälkeen ei ole tutkittu kattavasti (Alcorn ja McNamara 2003, Bartelink ym. 2006). On mahdollista, että useita lääkeaineita metaboloivaa CYP3A4-entsyymiä (sytokromi P450 –entsyymiperheen 3A4-entsyymi) esiintyy vastasyntyneiden suolen epiteelisoluissa vähemmän kuin aikuisilla.

Suun ja nenän limakalvolle annostelu

Lääkkeitä voidaan annostella intraoraalisesti eli suun limakalvolle bukkalisesti (posken limakalvolle) tai sublinguaalisesti (kielen alle) (Mönkkönen 2007). Intranasaalisessa lääkinnässä lääke annostellaan nenään esimerkiksi tippoina tai sumutteina. Intraoraalinen tai -nasaalinen lääkintä voi olla joko paikallista limakalvon lääkintää tai systeemistä lääkintää. Lääkkeiden systeeminen imeytyminen suun ja nenän limakalvolta on yleensä tehokasta johtuen limakalvon hyvästä verenkierrosta ja ensikierron metabolian tai muiden maha-suolikanavan lääkkeen hyötyosuutta vähentävien tekijöiden välttämisestä (American Academy of Pediatrics Committee of Drugs 1997, Mönkkönen 2007). Nuorimmilla lapsilla intraoraalisen ja -nasaalisen annostelun hyötyjä voi vähentää muun muassa se, että lapset saattavat niellä osan lääkkeestä, jolloin se kulkee maha-suolikanavan kautta (American Academy of Pediatrics Committee of Drugs 1997, Kokki ym. 2004). Paikallisesti limakalvoille käytettävät lääkkeet saattavat aiheuttaa useammin haittavaikutuksia, jos niiden

imeytyminen on lapsilla suurempaa kuin aikuisilla. Joidenkin systeemisten lääkkeiden, esimerkiksi hyvin rasvaliukoisen fentanyylin, käyttö lapsille intranasaalisesti on tehokasta ja helppoa (Wolfe ja Braude 2010, Mudd 2011).

Rektaalinen annostelu

Lääkkeiden rektaalista annostelua on pidetty käyttökelpoisena esimerkiksi silloin, kun potilas oksentelee, nukkuu tai hänellä on kouristuksia (American Academy of Pediatrics Committee of Drugs 1997). Tärkeimpiä huomioitavia asioita rektaalisessa annostelussa lapselle ovat annostelupaikan ja pH:n vaikutus lääkkeen imeytymiseen, ulosteen määrä ja kiinteys sekä lääkkeen mahdollinen poistuminen ennen sen täydellistä imeytymistä (American Academy of Pediatrics Committee of Drugs 1997, Bartelink ym. 2006). Lapsen peräsuolen pH on emäksinen (95 % luottamusvälillä pH 7,3—11,8) verrattuna aikuisen peräsuolen neutraaliin pH-arvoon (Jantzen ym. 1989). Peräsuolen pH voi vaikuttaa heikkojen happojen tai emästen imeytymiseen. Esimerkiksi parasetamolin, jonka $pK_a = 9,5$, imeytyvän muodon osuus voi vaihdella huomattavasti pH-alueella 7,3—11,8 (Hahn ym. 2000).

Rektaalisen lääkkeen annostelusyvyys vaikuttaa lääkkeen hyötyosuuteen erityisesti lääkkeillä, joilla on runsas ensikierron metabolia (American Academy of Pediatrics Committee of Drugs 1997, Bartelink ym. 2006). Syvälle peräsuoleen annostellut lääkkeet pääsevät systeemiseen verenkiertoon yleensä vasta maksan ensikierron metabolian kautta. Ulommas peräsuoleen annosteltu lääke pääsee usein suoraan systeemiseen verenkiertoon. Esimerkiksi runsaan ensikierron metabolian omaavaa diatsepaamia käytetään rektaalisesti epileptisten kohtausten hoitoon lapsilla. Diatsepaamiliuos imeytyy rektaalisesti paremmin kuin peräpuikkona annosteltu diatsepaami (Loebstein ja Koren 1998). Peräpuikon huonompi imeytyminen voi johtua muun muassa kiinteän puikon liukenemisongelmista ja annostelukohdasta.

Rektaalisen lääkeannoksen imeytymisessä voi olla suurta yksilöiden välistä vaihtelua (American Academy of Pediatrics Committee of Drugs 1997). Esimerkiksi parasetamolin imeytyminen peräsuolesta on usein viivästynyt ja imeytymisessä on suurta yksilöiden ja antokertojen välistä vaihtelua sekä vastasyntyneillä että vanhemmilla lapsilla (Hansen ym. 1999, Hahn ym. 2000, Birmingham ym. 2001,

Prins ym. 2008). Parasetamolin imeytymisnopeus vaihtelee suuresti myös tutkimuksittain (Prins ym. 2008). Tämä voi johtua muun muassa tutkimuksissa käytettyjen peräpuikkojen koostumus- ja kokoeroista. Rektaalisesti annetun ketoprofeenin imeytyminen lapsilla on puolestaan nopeaa ja hyvin ennustettavaa ja sen teho voi olla yhtä hyvä kuin laskimonsisäisen annon jälkeen (Kokki ym. 2000, Kokki ym. 2003).

2.1.2 Iho

Vastasyntyneillä ja imeväisillä iholle annosteltavien lääkeaineiden imeytyminen systeemiseen verenkiertoon on suurempaa kuin aikuisilla (Hoppu ja Kallio 2011). Keskosten iho läpäisee lääkeaineita erityisen helposti ensimmäisten kahden elinviikon aikana (Bartelink ym. 2006). Nuorten lasten ihon parempi läpäisevyys johtuu ihon sarveiskerroksen ohuudesta ja verenkierron vilkkaudesta sekä suuremmasta ihon pinta-alasta suhteessa kehon massaan (American Academy of Pediatrics Committee of Drugs 1997, Tetelbaum ym. 2005, Kearns ym. 2003). Nämä tekijät altistavat imeväisiä muun muassa kortikosteroidien, antihistamiinien ja antiseptien systeemisille haittavaikutuksille ensimmäisten elinkuukausien ajan. Lapset saattavat altistua iholle annosteltavien lääkkeiden haittavaikutuksille myös silloin, jos lääkettä joutuu esimerkiksi suuhun lapsen imiessä annostelukohtaa (American Academy of Pediatrics Committee of Drugs 1997).

2.1.3 Lihas

Lääkeaineiden annostelu lihakseen ja imeytyminen sitä kautta verenkiertoon on todennäköisesti heikompaa ja epäluotettavampaa pienillä lapsilla kuin aikuisilla (Kearns ym. 2003, Bartelink ym. 2006). Tämä johtuu vastasyntyneiden ja imeväisten heikommasta verenkierrosta lihaksissa ja vähäisemmästä lihasten aktiivisuudesta. Toisaalta esimerkiksi ketoprofeenin tai oksikodonin farmakokinetiikassa hartialihakseen annostelun jälkeen on havaittu vain vähän yksilöiden välistä vaihtelua lapsilla (Kokki ym. 2001, Kokki ym. 2004). Antopaikan vakiointi saattaa siis helpottaa lääkeaineen farmakokinetiikan ennustamista intramuskulaarisen annon jälkeen. Lihaksensisäinen annostelu ei välttämättä ole tehokkaampi kuin oraalinen annos. Esimerkiksi ketoprofeenin lihaksensisäisellä annostelulla ei saavuteta etuja

oraaliseen annosteluun verrattuna (Kokki ym. 2001). Lihaksensisäinen annostelu on kivuliasta, ja sitä tulisi käyttää vain hätätilanteissa ja nukutetuilla potilailla.

2.2 Lääkeaineen jakautuminen

Lääkeaineen jakautumiseen elimistössä vaikuttavat sekä lääkeaineen että elimistön ominaisuudet (Huupponen ja Raunio 2007). Rasvaliukoiset lääkkeet läpäisevät solukalvot helpommin ja ovat kudoshakuisempia kuin vesiliukoiset lääkkeet. Monet lääkkeet sitoutuvat osaksi plasman proteiineihin, mutta vain sitoutumaton muoto pääsee siirtymään verestä kudoksiin. Veri-aivoesteen läpäisevyys määrää osakseen lääkkeen keskushermostovaikutuksista. Lapsen kehittyessä muutokset muun muassa kehon koostumuksessa, plasmaproteiineissa ja solukalvojen läpäisevyydessä vaikuttavat lääkeaineiden jakautumiseen elimistössä (Alcorn ja McNamara 2003).

2.2.1 Kehon koostumus

Vastasyntyneiden ja imeväisten kehon veden ja rasvan suhteelliset osuudet poikkeavat huomattavasti aikuisen vastaavista (Alcorn ja McNamara 2003, Kearns ym. 2003, Bartelink ym. 2006). Veden osuus kehon painosta vastasyntyneellä on suuri, noin 80 %, ja laskee ensimmäisen ikävuoden aikana noin 60 %:iin. Suuri vesitilavuus johtuu enimmäkseen solun ulkoisen nesteen suuresta määrästä. Rasvan osuus täysiaikaisilla vastasyntyneillä on 12—15 %, mutta keskosilla vain 1—3 % (Loebstein ja Koren 1998, Lejarraga 2002, Anderson ja Holford 2008). Täysiaikaisilla vastasyntyneillä rasvaprosentti nousee ensimmäisen puolen vuoden aikana noin 25 %:iin pysyy tällä tasolla ensimmäisten ikävuosien ajan (Lejarraga 2002). Viiteen ikävuoteen mennessä rasvan osuus laskee noin 15 %:iin. Ikävuosien 5—10 välillä rasvaprosentti pysyy melko vakaana. Aikuisilla rasvaprosentti tunnetusti vaihtelee suuresti yksilöittäin ja sukupuolten välillä. Vesi- ja rasvatilavuuksien erojen takia lääkkeiden jakaantumistilavuudet voivat poiketa merkittävästi lasten ja aikuisten välillä (Alcorn ja McNamara 2003). Vesiliukoisten lääkeaineiden (esimerkiksi aminoglykosidit) jakaantumistilavuus voi olla suurempi, mikä johtaa pienempiin lääkeainepitoisuuksiin plasmassa ja mahdollisesti huonompaan lääkevasteeseen. Rasvaliukoisten lääkeaineiden (esimerkiksi diatsepaami) jakaantumistilavuuksissa ei

todennäköisesti ole suuria eroja aikuisten ja lasten välillä (Kearns ym. 2003, Anderson 2010).

2.2.2 Solukalvoproteiinit ja plasman kuljettajamolekyylit

Suoliston, maksan, munuaisten sekä veri-aivoesteen solukalvoilla sijaitsevien kuljettajaproteiinien, esimerkiksi p-glykoproteiinin, määrä ja toiminta vaikuttavat aineiden pääsyyn näihin elimiin (Kearns ym. 2003). p-glykoproteiinin määrä on mahdollisesti pienempi vastasyntyneillä kuin aikuisilla, mutta ilmentymispaikat ovat samoja. p-glykoproteiinin vähäisempi määrä voi altistaa muun muassa lääkkeiden lisääntyneille keskushermostovaikutuksille. Veri-aivoesteen parempi läpäisevyys ja keskushermoston suurempi suhteellinen tilavuus vastasyntyneillä lisäävät riskiä lääkkeiden keskushermostovaikutuksille (Bartelink ym. 2006). Tulehduskipulääke indometasiini läpäisee veri-aivoesteen yhtä hyvin yli 4 kuukauden ikäisillä lapsilla kuin aikuisillakin (Mannila ym. 2007). Nuorimmilla lapsilla keskushermoston indometasiinipitoisuudet ovat mahdollisesti suuremmat kuin vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla. Tähän voivat vaikuttaa muun muassa veri-aivoesteen p-glykoproteiinin ja veren kuljettajamolekyylien (indometasiini on veressä lähes täysin proteiineihin sitoutuneena) määrä ja toiminta.

Monet lääkeaineet kulkevat veressä sitoutuneena osittain plasman proteiineihin, joista tärkeimpiä ovat albumiini ja hapan α 1-glykoproteiini (Huupponen ja Raunio 2007). Vastasyntyneillä ja imeväisillä näiden proteiinien määrä on vähäisempi ja proteiinin kyky sitoa lääkeainetta heikempi kuin aikuisilla (Alcorn ja McNamara 2003, Kearns ym. 2003, Bartelink ym. 2006). Vastasyntyneellä albumiinin pitoisuus plasmassa on noin 75 % aikuisen albumiinipitoisuudesta, ja happamalle α 1-glykoproteiinille vastaava luku on noin 30 %. (Alcorn ja McNamara 2003, Mazoit ja Dalens 2004). Lääkeaineiden lisäksi jotkin endogeeniset aineet, kuten bilirubiini, sitoutuvat plasman kuljettajamolekyyleihin. Kuljettajamolekyylien kehittymättömyys ja mahdolliset kilpailevat yhdisteet voivat lisätä vapaan lääkeaineen osuutta veressä varsinkin runsaasti sitoutuvilla (> 90 %) lääkeaineilla. Suurentunut vapaan lääkeaineen osuus voi lisätä lääkkeen vaikutusta, jakautumistilavuutta sekä eliminoitumista munuaisissa tai maksassa. Esimerkiksi aikuisella puudutteet ropivakaiini ja bupivakaiini sitoutuvat verenkierrassa happamaan α 1-glykoproteiiniin

93—96 %:sti (Mazoit ja Dalens 2004). Vastasyntyneillä osuus on pienempi johtuen matalammista proteiinipitoisuuksista. Tämä voi altistaa nuoria lapsia puudutteen keskushermosto- ja sydänhaitoille.

2.3 Maksan metaboliaentsyymit

Lääkeaineita ja muita vierasaineita metaboloivia elimiä ovat maksa, suolisto, keuhkot, iho, munuaiset, aivot ja monet endokriiniset kudokset (Raunio ja Huupponen 2007). Näistä tärkeimpiä lääkeainemetabolian kannalta ovat maksa ja suolisto. Metaboliareaktiot johtavat usein inaktiiviseen metaboliatuotteeseen, mutta monilla lääkeaineilla on myös aktiivisia metaboliitteja. Metaboliaan osallistuvia entsyymejä kutsutaan faasi I - ja faasi II -entsyymeiksi, joista ensimmäiset katalysoivat funktionalisaatioreaktioita ja jälkimmäiset konjugaatioreaktioita. Funktionalisaatioreaktioissa lääkeaineeseen muodostuu funktionaalinen (toiminnallinen) ryhmä. Esimerkiksi oksikodoni N- ja O-demetyloituu, ja näistä reaktioista vastaavat entsyymit CYP3A ja CYP2D6 (Lalovic ym. 2006). Konjugaatioreaktioissa vierasaineeseen liitetään jokin elimistön oma molekyyli, esimerkiksi glukuronidi tai sulfaatti, jolloin molekyylistä tulee usein aiempaa vesiliukoisempi (Raunio ja Huupponen 2007). Esimerkki tällaisesta reaktiosta on oksimorfonin glukuronidaatio (Lalovic ym. 2006). Tässä yhteydessä käsitellään lähemmin faasi I -entsyymeistä tärkeimpiä, eli sytokromi-P450-entsyymejä (CYP-entsyymejä). Näistä entsyymeistä käsitellään tarkemmin CYP3A-alaperheen entsyymit ja CYP2D6-entsyymi, jotka osallistuvat monen lääkeaineen, muun muassa oksikodonin, metaboliaan.

Maksan entsyymejä ja niiden kehittymistä voidaan tutkia sekä *in vitro* että *in vivo* (Alcorn ja McNamara 2002a). *In vitro* -tutkimuksissa mitataan mRNA- ja proteiinipitoisuuksia ja entsyymien aktiivisuutta maksasolunäytteissä. *In vivo* -tutkimuksissa tutkittaville annostellaan niin sanottua *probe*-substraattia, joka on tutkittavan entsyymin kautta metaboloituva aine. Tällaiset tutkimukset vaativat veri- ja virtsanäytteiden ottamista. Monen lääkeaineen puhdistuma on usean eri kehitysvaiheessa olevan entsyymin tai muun eliminaatioreitin tulosta, joten *in vivo* -tutkimukset eivät välttämättä suoraan kuvaa yhden CYP-entsyymin toimintaa (Tanaka 1998, Alcorn ja McNamara 2002b). *In vitro* -ja *in vivo* -tutkimuksista saatua

tietoa voidaan käyttää hyväksi luotaessa matemaattisia ennustavia malleja (*in silico*) lääkeaineiden farmakokinetiikasta (Alcorn ja McNamara 2002b, Björkman 2004, Edginton ym. 2006a, Johnson ym. 2006, Anderson ja Larsson 2010). Nämä mallit auttavat lasten lääketutkimusten suunnittelussa ja annosteltaessa lääkettä ensimmäistä kertaa lapsille.

Maksametabolian kehittyminen alkaa jo sikiökaudella (Anderson ja Holford 2008). Joidenkin CYP-entsyymien kehittyminen käynnistyy syntymästä kun taas joidenkin kehittymiseen syntymällä on vähäisempi vaikutus. Yleensä ottaen maksan CYP-entsyymivälitteinen metabolia kehittyy aikuisen tasolle ensimmäisen elinvuoden jälkeen (Alcorn ja McNamara 2003, Bartelink ym. 2006). Monien lääkkeiden (esimerkiksi fenytoiini ja teofylliini) maksametabolia on nopeinta leikki-ikäisillä lapsilla, ja metabolia-aktiivisuus laskee aikuisen tasolle murrosiän aikana (Hoppu ja Kallio 2011).

Eri CYP-entsyymit kehittyvät eri aikatauluilla ja ne voidaan jakaa kehitymisprofiilinsa mukaan kolmeen eri ryhmään (Cresteil 1998). Sikiökauden CYP-entsyymejä (esimerkiksi CYP3A7 ja CYP4A1) ilmenee runsaammin sikiökaudella kuin syntymän jälkeen. Aikaisen vastasyntyneisyyskauden entsyymien (esimerkiksi CYP2D6 ja CYP2E1) määrä lähtee nopeaan kasvuun syntymän jälkeen. Vastasyntyneisyyskauden entsyymien (esimerkiksi CYP3A4 ja CYP2C) määrä lisääntyy myös syntymän jälkeen, mutta tämä tapahtuu hitaammin (viikkojen kuluessa). Entsyymien kehittymättömyyden lisäksi myös yksilöiden väliset erot kehitysprofiileissa, geneettinen polymorfia ja entsyymi-induktio tai -inhibitio vaikuttavat lääkeaineiden metaboloitumiseen vastasyntyneen ja imeväisen elimistössä (Alcorn ja McNamara 2003). Nämä seikat tekevät lääkeaineen farmakokinetiikan ennustamisesta vaikeaa nuorimpien lasten kohdalla.

2.3.1 CYP3A

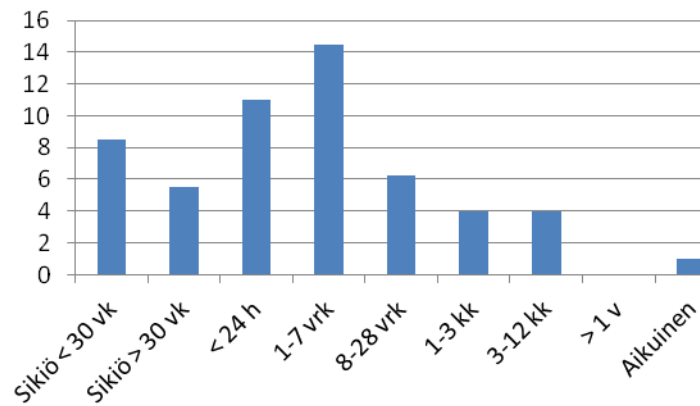
CYP3A-alaperheeseen kuuluvat CYP3A4, -3A5, -3A7 ja -3A43 (Gene –tietokanta 2012). Näistä kolme ensimmäistä ovat tärkeitä lääkeainemetabolian kannalta ja ne ovat rakenteeltaan hyvin samanlaisia (de Wildt ym. 1999, Alcorn ja McNamara 2002a). CYP3A4, -3A5 ja -3A7 metaboloivat osittain samoja lääkeaineita, mutta

niiden aktiivisuudessa ja esiintyvyydessä on eroja. CYP3A-alaperhe kattaa noin 30 % kaikista aikuisen ihmisen maksan CYP-entsyymeistä, ja yli puolet lääkaineista metaboloituu näiden entsyymien välityksellä (Alcorn ja McNamara 2002a).

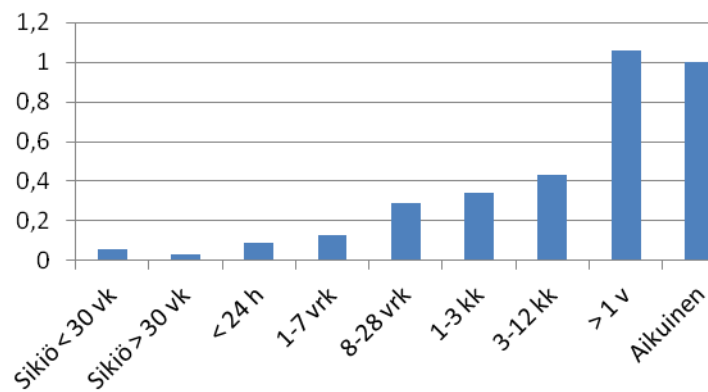
In vitro -tutkimukset

Ihmisen kehityksen aikana CYP3A-entsyymien kokonaispitoisuus maksan mikrosomeissa säilyy melko vakiona sikiökaudelta aikuisuuteen (Lacroix ym. 1997, Cresteil 1998, Alcorn ja McNamara 2002a). Entsyymipitoisuuksien suhteelliset osuudet kuitenkin muuttuvat siten, että CYP3A7 on vallitseva entsyymi sikiökaudella ja vastasyntyneellä, kun taas CYP3A4 on vallitseva aikuisella (Lacroix ym. 1997, Tateishi ym. 1997, Hines 2007). Sekä sikiöllä että vastasyntyneellä ja imeväisellä on havaittu huomattavaa yksilöiden välistä vaihtelua CYP3A7-entsyymipitoisuuksissa (Tateishi ym. 1997, Leeder ym. 2005, Hines 2007).

Lacroix ym. (1997) tutkivat CYP3A4- ja CYP3A7-entsyymien toimintaa *in vitro* ihmisen maksan mikrosomeissa. Kuvissa 1 ja 2 on esitetty suuntaa antavasti näiden entsyymien aktiivisuutta eri ikäkausilla suhteessa niiden aktiivisuuteen aikuisella. CYP3A7:n aktiivisuus saavuttaa korkeimman tasonsa viikon sisällä syntymästä ja laskee tämän jälkeen noin vuoden sisällä alle kolmasosaan. Aikuisella CYP3A7:n aktiivisuus on enää alle 10 % verrattuna vastasyntyneeseen. CYP3A4:n aktiivisuus heti syntymän jälkeen on 10 % aikuisen entsyymiaktiivisuudesta ja aktiivisuus kasvaa noin 30—40 %:iin 1.—3. elinkuukauden aikana. CYP3A4-entsyymin aktiivisuus saavuttaa aikuisen tason noin vuoden kuluttua syntymästä. CYP3A5-entsyymipitoisuus säilyy melko tasaisena sikiökaudelta aikuisuuteen (Stevens ym. 2003, Hines 2007). CYP3A5-entsyymillä on kuitenkin huomattavaa yksilöiden välistä vaihtelua, ja osalla ihmisistä CYP3A5:tä ei ilmene havaittavia pitoisuuksia. Lähes kaikki CYP3A5-substraatit metaboloituvat tätä entsyymiä tehokkaammin CYP3A4:n kautta (Daly 2006). Tästä johtuen CYP3A5 on merkittävä lääkkeiden metabolian kannalta lähinnä niillä yksilöillä, joilla tätä entsyymiä ilmenee runsaasti (yli 20 % CYP3A:sta maksassa).



Kuva 1. CYP3A7-entsyymin aktiivisuus eri ikäryhmissä suhteessa aktiivisuuteen aikuisella.
Entsyymin aktiivisuutta on mitattu dehydroepiandrosteronin 16 α -hydroksylaatiolla (muokattu lähteestä Lacroix ym. 1997).



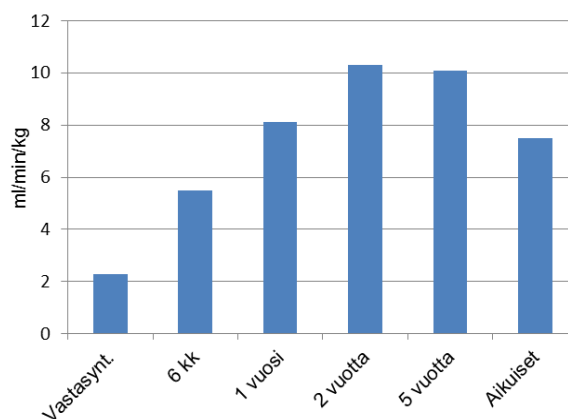
Kuva 2. CYP3A4-entsyymin aktiivisuus eri ikäryhmissä suhteessa aktiivisuuteen aikuisella.
Entsyymin aktiivisuutta on mitattu testosteronin 6 β -hydroksylaatiolla (muokattu lähteestä Lacroix ym. 1997).

In vivo - ja *in silico* -tutkimukset

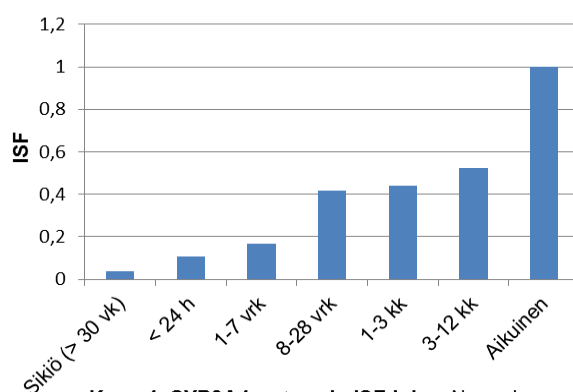
CYP3A-substraatin midatsolaamin farmakokinetiikkaa on tutkittu lapsilla useissa tutkimuksissa (esimerkiksi Burtin ym. 1994, Reed ym. 2001 de Wildt ym. 2001). Esimerkiksi de Wildt ym. (2001) ja Burtin ym. (1994) raportoivat midatsolaamin puhdistuman (ml/min/kg) olevan huomattavista pienempi ennen 40. raskausviikkoa syntyneillä (postnataali-ikä alle 2 viikkoa) kuin vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla. de Wildt ym. (2001) raportoivat midatsolaamin puhdistumaksi keskosilla (mediaani raskausajan ikä 29 viikkoa ja syntymänjälkeinen ikä 5,5 päivää) 2,3 ml/min/kg. Burtinin työryhmän (1994) tutkimuksessa raskausajan iältään alle 39-viikkoisilla midatsolaamin puhdistuma oli 1,2 ml/min/kg ja yli 39-viikkoisilla (postnataali-ikä alle 9 vrk) 1,8 ml/min/kg. Näiden tutkimusten perusteella midatsolaamin puhdistuma on keskosilla ja vastasyntyneillä 12—20 % aikuisen puhdistumasta (6—11 ml/kg/min). Lapsilla iältään 3 kuukautta—10 vuotta midatsolaamin puhdistuman on havaittu olevan samaa luokkaa (noin 9 ml/min/kg) kuin aikuisilla (Mathews ym. 1988, Payne ym. 1989). Sekä Burtin ym. (1994) että de Wildt ym. (2001) arvelivat midatsolaamin puhdistuman pienuuden vastasyntyneillä johtuvan maksan metabolian kehittymättömyydestä. Kumpikin työryhmä raportoi midatsolaamin farmakokinetiikassa olevan suurta yksilöidenvälistä vaihtelua. Tämän kirjoittajat arvelivat johtuvan muun muassa metabolisten ominaisuuksien eri kehitystasoista potilaiden välillä ja mahdollisesta sairauden vaikutuksesta.

In vivo- ja *in vitro* -tutkimusten sekä lasten fysiologisten ominaisuuksien perusteella on luotu matemaattisia malleja, joiden avulla voidaan ennustaa muun muassa midatsolaamin puhdistumaa *in silico*. Esimerkiksi Alcorn ja McNamara (2002b), Björkman (2004), Edginton ym. (2006a) ja Johnson ym. (2006) ovat kehittäneet fysiologiaan perustuvia malleja, kun taas Anderson ja Larsson (2010) ovat sovittaneet havaittua aineistoa allometrisiin malleihin. Kuvassa 3 on esitetty Andersonin ja Larssonin (2010) malli midatsolaamin puhdistumasta eri ikäkausilla. He vertasivat tuloksiaan Björkmanin (2004) malliin, joka antoi samansuuntaisia tuloksia. Myös Johnson ym. (2006) saivat vastaavia tuloksia Simcyp®-mallilla. Alcornin ja McNamaran (2002b) kehittämän ISF-luvun (infant scaling factor, ikäryhmän entsyymiaktiivisuus suhteessa aikuisen entsyymiaktiivisuuteen) kehittyminen CYP3A4-entsyymillä (kuva 4) tukee *in vitro* -tutkimuksissa saatua

kyseisen entsyymin kehitymisprofiilia (vertaa kuvaajia 2 ja 4). Myös Edginton ym. (2006a) esittävät samantapaiset suhdeluvut CYP3A4-aktiivisuudelle, ja nämä vastaavat hyvin Alcornin ja MacNamaran ISF-lukuja noin kuukauden ikään asti. Tämän jälkeen Edginton ym. (2006a) esittävät CYP3A4-aktiivisuuden kehittyvän aikuisen tasolle Alcornin ja McNamaran mallia nopeammin (jo puoli vuotta syntymän jälkeen).



Kuva 3. Midatsolaamin puhdistuma eri ikäkausilla. Matemaattinen malli midatsolaamin puhdistuman kehitymisestä (Anderson ja Larsson 2010)



Kuva 4. CYP3A4-entyymin ISF-luku. Alcorn ja McNamara (2002b) kuvaavat yksittäisen entsyymin toimintaa ISF:n (infant scaling factor) avulla, joka kuvaa entsyymin aktiivisuutta eri ikäryhmillä suhteessa aktiivisuuteen aikuisella.

Yhteenvetona voitaisiin todeta, että CYP3A-substraattien puhdistuma on pienempi ja siinä on enemmän yksilöiden välistä vaihtelua vastasyntyneillä verrattuna vanhempiin lapsiin ja aikuisiin. On mahdollista, että CYP3A5 ja -3A7 -entsyymeillä on CYP3A4-entsyymiä suurempi merkitys lääkkeiden metaboliaan vastasyntyneillä johtuen näiden entsyymien erilaisista kehitymisprofiileista. Leikki-ikäisillä lapsilla CYP3A4-substraattien, kuten midatsolaamin, puhdistuma voi olla hieman suurempi kuin aikuisilla (Anderson 2010).

2.3.2 CYP2D6

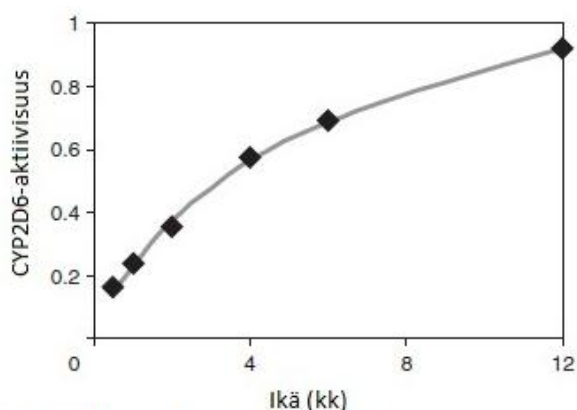
CYP2D6-entsyymi kattaa vain 2 % kaikista aikuisen ihmisen maksan CYP-entsyymeistä, mutta sen merkitys lääkeainemetabolialle on suuri: CYP2D6 osallistuu lääkeainemetaboliaan noin 30 %:lla markkinoilla olevista lääkkeistä (Alcorn ja McNamara 2002a). CYP2D6-entsyymillä on huomattavaa polymorfiaa (Niemi 2011). Eurooppalaisista 4—7 % on CYP2D6:n suhteen hitaita metaboloijia, joilla entsyymiä ei esiinny ollenkaan. CYP2D6:n suhteen ultanopeita metaboloijia, joilla CYP2D6-geeni on monistunut, on 3—8% eurooppalaisista. Eri rotujen välillä on eroja eri metaboloijatyyppien esiintyvyyksissä. Tämä vaikuttaa CYP2D6:n kautta metaboloituvien lääkkeiden vasteeseen eri yksilöillä. Esimerkiksi hitailla metaboloijilla aihiolääkkeet tramadoli ja kodeiini eivät metaboloidu aktiivisiksi metaboliiteiksi, ja joidenkin trisyklisen masennuslääkkeiden puhdistuma jää heillä muita pienemmäksi johtuen korkeampiin plasmapitoisuuksiin

In vitro -tutkimukset

CYP2D6-entsyymiä on havaittu esiintyvän ihmisen maksassa jo sikiökaudella (Treluyer ym. 1991, Stevens ym. 2008). Sikiöillä, joilla tätä proteiinia esiintyy (alle puolella), CYP2D6-entsyymipitoisuus ja -aktiivisuus ovat vain noin 5 % aikuisen vastaavista. Raskausajan iällä ei ole juuri merkitystä CYP2D6:n ilmenemiseen tai aktiivisuuteen. Treluyer ym. (1991) raportoivat CYP2D6-pitoisuuden ja -aktiivisuuden lähtevän kasvuun syntymän jälkeen ja saavuttavan 2/3 aikuisen tasoista 1 kuukauden—5 viiden vuoden iässä. Stevens ym. (2008) havaitsivat myös CYP2D6-määrän ja aktiivisuuden kasvavan postnataalin iän mukana. Alle viikon ikäisillä lapsilla CYP2D6-pitoisuus ja -aktiivisuus olivat samaa luokkaa verrattaessa sikiöihin 3. raskauskolmanneksella. Yli viikon ikäisillä lapsilla entsyymipitoisuus ja -aktiivisuus olivat merkittävästä suurempia kuin alle viikon ikäisillä. Ikäryhmässä 7vrk—18 vuotta ei havaittu CYP2D6-pitoisuuden tai aktiivisuuden muuttuvan iän myötä. Tateishi ym. (1997) havaitsivat, että alle 10 kuukauden ikäisten (kaksi näytettä sikiöiltä, kahdeksan alle 10 kuukauden ikäisiltä imeväisiltä; keski-ikä 4,6 kuukautta) CYP2D6-pitoisuus ei eronnut merkittävästi verrattaessa vanhempien lasten ja aikuisten ryhmään. Nämä löydökset tukevat havaintoa, että CYP2D6-pitoisuus (ja aktiivisuus) kypsyisi muutaman kuukauden kuluttua syntymästä.

In vivo - ja *in silico* -tutkimukset

Blake ym. (2007) kuvasivat CYP2D6:n toiminnan kehittymistä dekstrometorfaanin ja sen CYP2D6-välitteisesti syntyvän metaboliitin dekstrorfaanin virtsapitoisuuksien suhteella. He raportoivat, ettei CYP2D6:n aktiivisuudessa tapahdu muutoksia täysiaikaisilla lapsilla iältään 2 viikkoa—1 vuosi. Johnson ym. (2008) esittivät, ettei virtsan dekstrometorfaani/dekstrorfaani-suhdetta voida suoraan käyttää kuvaamaan CYP2D6:n kehittymistä. Heidän raporttinsa mukaan Blaken tutkimusryhmän (2007) tulokset kuvaavat CYP2D6-aktiivisuuden kasvavan ensimmäisen elinvuoden aikana huomattavasti. Kuvassa 5 on esitetty Johnsonin työryhmän (2008) kuvaaja, joka vertaa Blaken ym. (2007) uudelleenarvioituja tuloksia ja matemaattista mallia CYP2D6:n kypsymisestä. Blaken ym. (2007) tulokset ovat tämän mukaan yhteneväisiä aiemman *in vitro* -tiedon kanssa.



Kuva 5. CYP2D6-aktiivisuuden kypsyminen. Pisteet kuvaavat Blaken ym. (2007) tuloksia Johnsonin ym. (2008) uudelleenarvioimina ja viiva kuvaa *in vitro* -tiedon perusteella kehitettyä mallia entsyymiaktiivisuuden kypsymisestä. CYP2D6-aktiivisuus esitetään suhteessa aikuisen entsyymiaktiivisuuteen (muokattu lähteestä Johnson ym. 2008).

CYP2D6:n toimintaa voidaan määrittää myös tutkimalla tramadolin O-demetylaatiota *in vivo* (Allegaert ym. 2005, 2008 ja 2011). Populaatiofarmakokineettisen mallin mukaan tramadolin puhdistuma tämän reitin kautta kypsyisi aikuisen tasolle raskausajan iältään 52-viikkoisilla lapsilla (Allegaert ym. 2011). Entsyymitoiminnan kypsymisprofiilin lisäksi geneettisellä polymorfialla on suuri vaikutus tramadolin CYP2D6-välitteiseen metaboliaan.

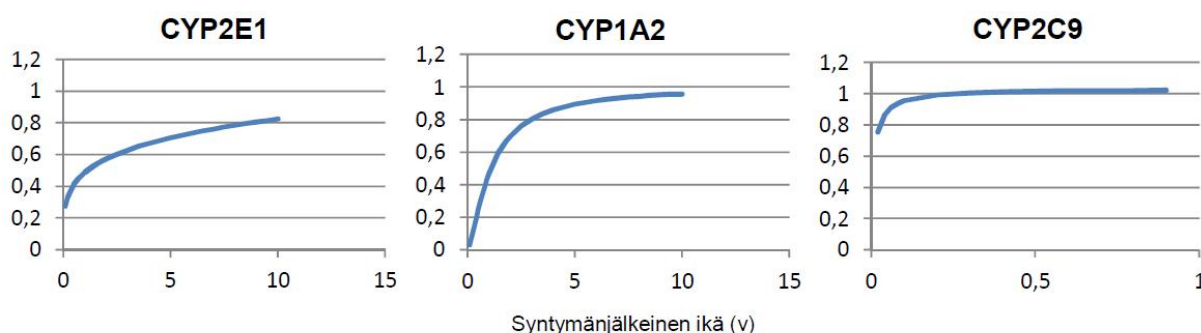
2.3.3 Esimerkkejä muista metaboliaentsyymeistä

Parasetamoli metaboloituu aikuisen maksassa pääasiassa (90 %) inaktiiviseksi metaboliiteiksi glukuronidaatio- (noin 60 %) ja sulfonaatioreaktioissa (noin 30 %) (Zhao ja Pickering 2011). Lisäksi CYP-entsyymivälitteisesti (lähinnä CYP2E1) syntyy toksista metaboliatuotetta, NAPQI:ia, joka eliminoidaan liittämällä siihen glutationi. Nuorimmilla lapsilla parasetamolin metabolia tapahtuu pääasiassa sulfonaatioreaktiolla glukuronidaatioreitin kypsyttömyyden takia (Ji ym. 2012). CYP2E1-entsyymin määrä on lapsilla vähäisempi kuin aikuisilla, mikä saattaa jossain määrin suojata vastasyntyneitä parasetamolimyrkytykseltä. Glukuronidaatioreaktioita katalysoivia entsyymejä (UGT-entsyymejä) on useita ja ne kypsyvät omaan tahtiinsa (Alcorn ja McNamara 2003). Pääsääntöisesti UGT-aktiivisuus saavuttaa ¼ aikuisen aktiivisuudesta lapsen ollessa kolmen kuukauden ikäinen ja aikuisen entsyymiaktiivisuuden parissa vuodessa (Alcorn ja McNamara 2003, Ji ym. 2012). Vieira ym. (1996) raportoivat, että CYP2E1-entsyymin määrä ja toiminta lähtevät kasvuun heti syntymän jälkeen ja kasvavat ensimmäisen elinvuoden aikana noin kolmasosaan aikuisen tasoista. Aikuisen taso CYP2E1:n määrässä ja toiminnassa saavutettaisiin 1—10-vuotiaana. Johnsrud ym. (2003) puolestaan havaitsivat CYP2E1-entsyymiä vähäisissä määrin jo sikiöillä toisella raskauskolmanneksella. Syntymän jälkeen entsyymipitoisuudet olivat huomattavasti korkeammat kuin sikiökaudella, ja pitoisuudet kasvoivat nopeasti ensimmäisten elinkuukausien aikana ja saavuttivat aikuisen tason ensimmäisen elinvuoden aikana. Johnson ym. (2006) ovat ennustaneet CYP2E1-entsyymin määrän ja toiminnan kehittymistä näiden kahden *in vitro* -tutkimuksen pohjalta (Kuva 6). Todennäköisesti tällä entsyymillä tapahtuu nopeaa kehittymistä ensimmäisten elinkuukausien ja ensimmäisen elinvuoden aikana, jonka jälkeen entsyymin kypsyminen hidastuu saavuttaen lähes aikuisen tason 10 ikävuoteen mennessä.

Kofeiini ja teofylliini metaboloituvat aikuisella pääasiassa CYP1A2-entsyymin kautta (Ginsberg ym. 2004). Vastasyntyneillä näiden kahden ksantiinin metaboliareitit eroavat huomattavasti aikuisiin verrattuna todennäköisesti johtuen CYP1A2-entsyymin kypsyttömyydestä. Kompensoivana eliminaatioreittinä kofeiini ja teofylliini eliminoiduvat nuorilla lapsilla pääasiallisesti erittymällä munuaisten kautta. Lisäksi teofylliinin puhdistumasta noin 40 % tapahtuu metyloitumalla kofeiiniksi. Tätä

metaboliareittiä ei ole havaittu aikuisilla. Kompensoivat reitit eivät kuitenkaan riitä eliminoivaan näitä lääkeaineita yhtä tehokkaasti kuin CYP1A2, joten kofeiinin ja teofylliinin puhdistuma on huomattavasti pienempi vastasyntyneillä kuin aikuisilla. Ginsbergin työryhmän (2004) luoman PBPK-mallin mukaan CYP1A2-välitteinen metabolia vastaa kofeiinin kokonaispuhdistumasta aikuisilla lähes täysin ja vastasyntyneillä noin 20 %, vastaavat osuudet teofylliinin kokonaispuhdistumasta ovat noin 80 % ja alle 10 %. Teofylliinin maksametabolia on todennäköisesti nopeimmillaan leikki-ikäisillä lapsilla johtuen muun muassa maksan suhteellisesti suuremmasta koosta (Hoppu ja Kallio 2011). Johnson ym. (2006) ovat sovittaneet yhtälön kuvaamaan CYP1A2:n määrän ja toiminnan kehittymistä iän suhteen perustuen aiempiin *in vitro* -tutkimuksiin (Kuva 6). Mallin mukaan entsyymi kypsyy ensimmäisen elinvuoden aikana noin puoleen aikuisen tasosta ja saavuttaa aikuisen tason 10 ikävuoteen mennessä.

Fenytoiini ja varfariini metaboloituvat pääasiassa CYP2C9-entsyymin välityksellä (Johnson ym. 2006). Al Za'abin (2006) työryhmän tekemän populaatiofarmakokineettisen mallin mukaan fenytoiinin painoon suhteutettu puhdistuma vastasyntyneillä on yhtä suuri kuin aikuisilla. Mallin mukaan fenytoiinin puhdistumassa oli myös painosta riippumatonta todennäköisesti syntymänjälkeiseen ikään liittyvää kehitystä. Kirjoittajat arvelivat tämän liittyvän CYP2C9-entsyymin kehittymiseen vastasyntyneillä. Johnson ym. (2006) ovat sovittaneet hyperbolisen funktion kuvaamaan CYP2C9-entsyymin kypsymistä (Kuva 6). Tämän mukaan CYP2C9 kehittyisi nopeasti syntymän jälkeen aikuisen tasolle.



Kuva 6. CYP2E1-, CYP1A2- ja CYP2C9-entsyymin esiintymisen ja aktiivisuuden kehittyminen syntymänjälkeisen iän suhteen osuutena aikuisen arvosta. Kuvaajat perustuvat Johnsonin työryhmän (2006) sovittamiin funktioihin.

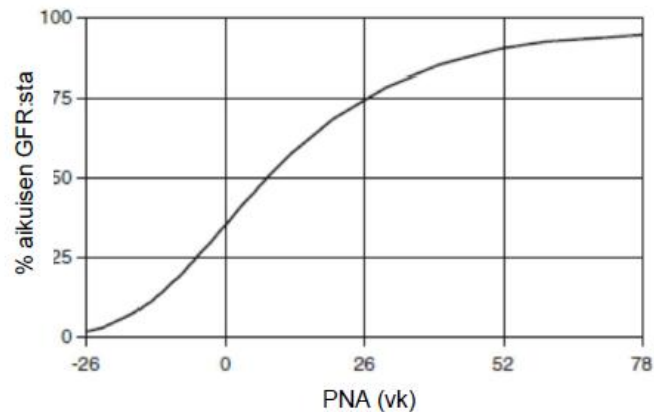
2.4 Munuaisten toiminta

Monet vesiliukoiset lääkkeet erittyvät munuaisten kautta, ja tärkein munuaispuhdistumaan vaikuttava tekijä on glomerulussuodatusnopeus (glomerular filtration rate, GFR) (Alcorn ja McNamara 2002a). Lisäksi lääkkeiden erittymiseen virtsaan vaikuttavat aineiden takaisinotto ja erityys munuaistiehyissä. Munuaispuhdistumaan vaikuttavat myös verenkierto munuaisissa, verenpaine ja lääkkeen sitoutuminen plasman kuljettajamolekyyleihin (Edginton ym. 2006a). Yleisesti ottaen lääkkeet, jotka erittyvät pääasiassa muuttumattomina munuaisten kautta, vaativat pienempiä painoon suhteutettuja annoksia alle vuoden ikäisille lapsille kuin vanhemmille lapsille ja aikuisille (Anderson 2010).

2.4.1 Glomerulussuodatusnopeus (GFR)

Glomerulussuodatusnopeus kasvaa nopeasti ensimmäisten elinviikkojen aikana (Alcorn ja McNamara 2002a, Bartelink ym. 2006). Tämä johtuu lähinnä munuaisverenkierron lisääntymisestä. Munuaisten suodatusyksikköjen nefronien kehitys alkaa ensimmäisellä raskauskolmanneksella ja on valmis 36. raskausviikolla. Keskosilla GFR on huomattavasti pienempi kuin täysiaikaisilla vastasyntyneillä johtuen pääasiassa nefronien kehittymättömyydestä. Aikuisen GFR-taso (ml/min/1,73 m²) saavutetaan ½—2 vuoden iässä. Leikki- ja kouluikäisillä lapsilla GFR (ml/min/kg) voi kuitenkin olla suurempi kuin aikuisilla, mikä johtuu mahdollisesti munuaisten suhteellisesti suuremmasta koosta (Hayton 2000, Chen ym. 2006). Tämän takia munuaisten kautta erittyvillä lääkkeillä voi olla suurempi puhdistuma lapsilla kuin aikuisilla. Aikuisen normaali GFR on noin 100 ml/min, mutta lapsille vastaavaa lukemaa ei ole tarkkaan määritetty (Rhodin ym. 2009).

Rhodin ym. (2009) ovat ennustaneet GFR:n kehittymistä suhteessa ikään ja painoon aiempiin *in vivo* -tutkimuksiin perustuvalla populaatiofarmakokineettisellä mallilla. GFR:n kehittymistä ennusti parhaiten PMA:ään perustuva sigmoidaalinen hyperbolinen funktio (Kuva 7). Mallin perusteella täysiaikaisena syntynyt lapsi saavuttaisi puolet aikuisen GFR:stä vajaan kahden kuukauden ikäisenä ja 90 % aikuisen GFR:stä vuoden ikäisenä.



Kuva 7. Glomerulussuodatusnopeuden (GFR) kehittyminen suhteessa ikään. Ennusteen ovat kehittäneet Rhodin ym. (2009) pohjautuen kahdeksaan *in vivo* -tutkimukseen. PNA 0 tarkoittaa täysiaikaisena (PMA 40 vk) syntynyttä lasta.

2.4.2 Eritys ja takaisinotto munuaistiehyissä

Munuaistiehyiden toiminta kehittyy yleensä ottaen hitaammin kuin GFR ja kypsyy noin vuoden ikään mennessä (Alcorn ja McNamara 2002b). Tiehyiden kehittymättömien kuljetusprosessien lisäksi molekyylien eritykseen ja takaisinottoon vaikuttavat tiehyiden verenkierto, virtsan pH ja kyky konsentroida virtsaa. Esimerkiksi vastasyntyneiden virtsan matala pH voi vaikuttaa heikkojen happojen tai emästen eritykseen. Munuaistiehyiden kuljettajaproteiinien kuten orgaanisten anionien ja kationien kuljettajien (organic anion transporter, OAT ja organic cation transporter, OCT) ja ABC-kuljettajien (esimerkiksi p-glykoproteiini) kehittymisestä ei ole kattavaa tietoa (Alcorn ja McNamara 2002b, Chen ym. 2006). Esimerkiksi OAT-substraattien p-aminohippuraatin ja furosemidin erityös on heikompaa vastasyntyneillä kuin aikuisilla.

3 OKSIKODONI JA SEN KÄYTTÖ LASTEN KIVUN HOIDOSSA

3.1 Oksikodonin farmakokinetiikka aikuisella

Oksikodoni on tebaiinista johdettu puolisynteettinen opioidi (Kalso 2005, Hadelberg ja Pertovaara 2007). Sen vaikutus välittyy lähinnä μ -opioidireseptorin kautta, mutta se toimii myös δ - ja κ -opioidiagonistina. Kipua lievittävän vaikutuksen lisäksi oksikodoni aiheuttaa muun muassa mioosia, sedaatiota, hengityslamaa, pahoinvointia, ummetusta ja kutinaa. Muiden opioidien tavoin myös oksikodoni voi aiheuttaa pitkäaikaikäkäytössä opioiditoleranssin ja -riippuvuuden (Hadelberg ja Pertovaara 2007). Taulukossa 1 on esitetty oksikodonin tärkeimpiä farmakokineettisiä tunnuslukuja aikuisella.

Taulukko 1. Oksikodonin farmakokineettisiä tunnuslukuja aikuisella.

Hyötyosuus perorallinen ^{1,2}	60 %
intranasaalinen ³	46 %
Aika huippupitoisuuden saavuttamiseen perorallinen (liuos) ⁴	1,3 h
perorallinen (depottabletti) ⁴	2,6 h
nenäsuihke ³	25 min
Plasman proteiineihin sitoutuneena ²	45 %
Jakautumistilavuus, V (vakaa tila) ¹	2,60 l/kg (70-kiloisella aikuisella 182 l)
Puhdistuma, CL ¹	0,78 l/min (70-kiloisella aikuisella 0,67 l/h/kg)
Eliminaatiovaiheen puoliintumisaika, $t_{1/2}$ ⁵	2,7 h

Lähteet: 1) Pöyhä 1994, 2) Hadelberg ja Pertovaara 2007, 3) Takala ym. 1997, 4) Mandema ym. 1996, 5) laskettu 70-kiloiselle kaavalla $t_{1/2} = \ln 2 / (CL/V)$

Oksikodoni eliminoiduu pääasiassa maksan CYP-entsyymien kautta, ja alle 10 % oksikodonista erittyy sellaisenaan virtsaan (Lalovic ym. 2006). Pääasiallinen metaboliareitti on oksikodonin N-demetylaatio noroksikodoniksi, josta yli 90 % tapahtuu CYP3A-välitteisesti (Lalovic ym. 2004 ja 2006, Grönlund ym. 2011). Vähäisempi metaboliareitti on O-demetylaatio oksimorfoniksi, josta 79—90 % tapahtuu CYP2D6-välitteisesti. CYP3A-välitteinen N-demetylaatio on 7-kertainen verrattuna CYP2D6-välitteiseen O-demetylaatioon (Lalovic ym. 2006). Noroksikodoni ja oksimorfonit voivat edelleen metaboloitua noroksimorfoniksi, mikä tapahtuu lähinnä noroksikodonin metaboloituessa CYP2D6:n kautta. Sekä noroksikodonia että oksimorfonia voi syntyä pieniä määriä myös muiden CYP-entsyymien välityksellä

(Lalovic ym. 2004). Nämä metaboliareitit ovat kuitenkin vain pieni osa verrattuna pääasiallisiin metaboliareitteihin CYP3A:n ja CYP2D6:n kautta, joten niillä ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä. Oksikodonilla voi tapahtua huomattavaa CYP3A-välitteistä metaboliaa myös suolistossa (Saari ym. 2010). Päämetaboliittien lisäksi oksikodonin metabolia tuottaa oksikodonin, noroksikodonin ja oksimorfonin pelkistyessä α - ja β -oksikodolia, α - ja β -noroksikodolia sekä α - ja β -oksimorfolia, joilla ei todennäköisesti ole merkitystä oksikodonin kliinisiin vaikutuksiin (Lalovic ym. 2006).

CYP2D6-välitteinen metaboliitti oksimorfonin on potentti μ -opioidireseptoriagonisti, ja sitä on käytetty kivun hoitoon jo vuosikymmeniä (Sloan 2008). Sen ja muiden oksikodonin metaboliittien osuutta oksikodonin farmakokinetiikkaan ja -dynamiikkaan on tutkittu sekä *in vitro* että *in vivo* inhiboimalla CYP2D6:sta ja/tai CYP3A:ta (Heiskanen ym. 1998, Lalovic ym. 2004 ja 2006, Saari ym. 2010, Samer ym. 2010, Grönlund ym. 2011, Kummer ym. 2011). Näiden tutkimusten perusteella voitaisiin todeta, että oksimorfonilla saattaa olla osansa oksikodonin kliinisissä vaikutuksissa. CYP2D6:n suhteen ultranopeilla metaboloijilla oksimorfonin plasmapitoisuus voi nousta kliinisesti merkittävällä tasolle, mutta hitaammilla metaboloijilla pitoisuudet jäävät todennäköisesti liian pieniksi. Jos oksikodoni metaboloituu oksimorfoniksi keskushermostossa, oksimorfonilla voi olla kliininen merkitys oksikodonin kliinisissä vaikutuksissa (Heiskanen ym. 1998). Lalovic työryhmineen (2006) on esittänyt, että oksikodonin metaboliitit eivät läpäise merkittävässä määrin veri-aivoestettä, eivätkä tämän takia olisi osallisena oksikodonin kliinisissä vaikutuksissa. Toisaalta on myös näyttöä siitä, että oksimorfonin saavuttaa huomattavat pitoisuudet rottien aivoissa (Sadiq ym. 2012). Oksimorfonin veri-aivoesteen hyvää läpäisykykyä tukee myös sen oksikodonia ja morfiinia parempi rasvaliukoisuus (Sloan 2008).

3.2 Oksikodonin kliininen käyttö ja tehokkaan kivunhoidon merkitys lapsilla

Oksikodoni on ollut kliinisessä käytössä jo vuodesta 1917, ja Suomessa se on ollut pääasiallinen parenteraalinen opioidi aikuisten akuutissa kivussa 1960-luvulta lähtien (Kalso 2005). Nykyisin oksikodonia käytetään eniten kroonisen kivun hoitoon. Kuopion Yliopistollisessa sairaalassa oksikodonia on käytetty myös lapsilla 1980-luvulta lähtien (Kokki ym. 2006). Oksikodoni annetaan lapselle usein laskimonsisäisesti toistuvina boluksina (kerta-annos 0,05—0,1 mg/kg) tai infuusiona (10—30 µg/kg/h) (Hiller ym. 2006). Oksikodonia voidaan annostella myös lihaksensisäisesti tai oraalisesti, jolloin se imeytyy suolistosta tai suuontelosta (Kokki ym. 2004). Lihaksensisäisestä annostelusta on käytännössä luovuttu sen kivuliaisuuden ja lapsille aiheutuvan pelon vuoksi. Oksikodonin annos tulee titrata potilaskohtaisesti johtuen suuresta yksilöiden välisestä vaihtelusta oksikodonin farmakokinetiikassa ja –dynamiikassa nuorimmilla lapsilla (Kokki ym. 2004, Pokela ym. 2005). Oksikodonin haittavaikutuksista tulee ottaa huomioon erityisesti hengityslaman mahdollisuus, kun hoidetaan nuoria lapsia (Oikkola ym. 1994). Oksikodoni on tyyppiopioidi morfiiniin nähden parempi vaihtoehto, koska se aiheuttaa yleisesti ottaen vähemmän haittavaikutuksia, sen oraalinen hyötyosuus on parempi ja maku neutraali (Kokki ym. 2006).

Nuorten lasten kivun tehokas hoito on tärkeää sekä itse kivunlievityksen kannalta että ehkäistäessä kipukokemusten aiheuttamia muutoksia lapsessa (Allegaert ym. 2009). Tehokkaaseen kivunhoitoon kuuluvat kivun ehkäisy ja arviointi sekä lääkehoito ja lääkkeetön hoito. Kipua voidaan ehkäistä vähentämällä kivuliaita operaatioita ja valitsemalla tehokkain toimintatapa esimerkiksi anestesian antamisessa sekä käyttämällä kipulääkkeitä ja lääkkeettömiä keinoja. Vastasyntyneiden kivun arviointiin on käytettävissä käytökseen ja elintoimintoihin perustuvia mitta-asteikkoja, esimerkiksi NIPS (Neonatal Infant Pain Scale), EDIN (Echelle Douleur Inconfort Nouvear-Ne) ja PAIN (Pain Assessment in Neonates) (Lawrence ym. 1993, Debillon ym. 2001, Hudson-Barr ym. 2002). Hoitajan sitouttaminen kivun arviointiin ja lääkemuuotosten teko arvion perusteella ovat olennaisia kivunarvioinnin hyödyn kannalta (Allegaert ym. 2009). Lisäksi pienten lasten kivunhoitoon vaikuttavat hoitohenkilökunnan asenteet ja uskomukset. Lasten kipua aliarvioidaan, ja pelko muun muassa opioidien riskeistä heikentävät tehokasta

kivunhoitoa. Tehokasta kivun hoitoa voi viivästyttää myös annoksen titraaminen. Esimerkiksi oksidonin annoksen nosto pienestä aloitusannoksesta tarvittavalle tasolle voi kestää aikansa, koska päteviä annossuosituksia ei ole saatavilla (El-Tahtawy ym. 2006).

Hoitamaton tai alihoidettu kipu voi aiheuttaa muutoksia lapsen elintoiminnoissa tai käytöksessä (Allegaert ym. 2009, Twycross 2009). Muutokset hengityksessä ja keuhkojen toiminnassa voivat johtaa hapenpuutteeseen; kohonnut syke ja verenpaine voivat vaurioittaa sydäntä; stressihormonien määrä lisääntyy, mikä muun muassa hidastaa paranemista; suoliston ja virtsarakon toiminta voi salpautua, ja lihakset jännittyvät. Näiden akuuttien muutosten lisäksi kipukokemukset voivat aiheuttaa lapselle jatkossakin pelkoa, ahdistusta, unihäiriöitä sekä herkistymistä kivulle.

4 OKSIKODONIN FARMAKOKINETIIKKA ALLE 2-VUOTIAILLA LAPSILLA

Oksikodonin farmakokinetiikkaa lapsilla käsitteleviä tutkimuksia löytyi kuusi kappaletta lokakuun 2012 loppuun mennessä. Haut on tehty Itä-Suomen Yliopiston Nelli-portaalista aineistoista Terveystieteet sekä Luonnontieteet ja matemaattiset tieteet, ja hakusanoina on käytetty "oxycodone", "pharmacokinetics", "children", "pediatric", "infant" ja "neonatal". Tutkimuksista yksi käsitteli oksikodonin metaboliaa maksasoluissa *in vitro* (Korjamo ym. 2012), neljä oksikodonin farmakokinetiikkaa 0–10 vuotiailla lapsilla *in vivo* (Olkola ym. 1994, Kokki ym. 2004, Pokela ym. 2005, Kokki ym. 2006) ja yksi artikkeli kuvasi oksikodonin populaatiofarmakokinetiikkaa aiemman *in vivo* tutkimuksen pohjalta (El-Tahtawy ym. 2006).

4.1 *In vitro* -tutkimukset

Kirjallisuushaussa löytyi vain yksi oksikodonin metabolian kehittymistä käsittelevä *in vitro* -tutkimus (Korjamo ym. 2012). Tutkimuksessa määritettiin eri-ikäisten ihmisten maksasolujen kykyä metaboloida oksikodonia inkuboimalla oksikodonia yhdessä kylmäsäilytettyjen maksasolujen kanssa. Tutkimuksessa mitattiin oksikodonin ja sen metaboliittien pitoisuuksia inkuboinnin jälkeen sekä ennustettiin oksikodonin *in vivo* –maksapuhdistumaa näiden tulosten perusteella. Lisäksi tutkittiin ketokonatsolin vaikutusta oksikodonin metaboliaan. Tutkimuksessa oli mukana maksasoluja lapsilta iältään 3 pv, 2 kk, 5 kk ja 4 v sekä aikuiselta. Kolmen päivän ikäinen lapsi oli saanut CYP3A:n toimintaa indusoivaa fenobarbitaalia.

Korjamo ym. (2012) havaitsivat tutkimuksessaan, että oksikodonin metaboliitit olivat samoja aikuisella ja lapsilla ja, että ketokonatsoli esti oksikodonin CYP3A-välitteistä metaboliaa. CYP3A-välittäisesti syntyvä noroksikodoni oli tärkein metaboliitti kaikissa näytteissä. Tutkimuksessa havaittiin myös positiivinen korrelaatio oksikodonin *in vitro* –maksapuhdistuman ja CYP3A4-aktiivisuuden välillä (Pearsonin korrelaatio 0,95, $p=0,012$, $R^2=0,91$). CYP2D6-aktiivisuudella ei havaittu vastaavaa korrelaatiota (Pearsonin korrelaatio -0,17, $p=0,78$, $R^2=0,03$). Oksikodonin *in vivo* –maksapuhdistumaksi ennustettiin 3-päiväisellä 0,84; 2-kuukautisella 0,25; 5-kuukautisella 0,1; 4-vuotiaalla 0,2 ja aikuisella 0,28 l/h/kg. Kirjoittajat totesivat, että nämä ennusteet olivat *in vivo* –tutkimuksissa havaittuja keskimääräisiä oksikodonin kokonaispuhdistumia pienemmät kaikilla muilla yksilöillä, paitsi fenobarbitaalia

saaneella 3 päivän ikäisellä lapsella. Pienet ennusteet johtuvat todennäköisesti osaksi siitä, että Korjamo ym. (2012) vertasivat maksapuhdistumaa kokonaispuhdistumaan, joka on luonnollisesti maksapuhdistumaa hieman suurempi johtuen oksikodonin eliminoitumisesta maksametabolian lisäksi virtsaan erittymällä. Kirjoittajat arvelivat ennusteiden aliarvioivan puhdistumaa myös siksi, että *in vitro*-tutkimus ei ota huomioon aktiivisia kuljetusmekanismeja maksasoluihin.

4.2 *In vivo* -tutkimukset

Kirjallisuushaussa löytyi kolme *in vivo* -tutkimusta oksikodonin farmakokinetiikasta, joissa oli mukana alle 2-vuotiaita lapsia (Kokki ym. 2004, Pokela ym. 2005, Kokki ym. 2006). Vain yhdessä näistä tutkimuksista mukana oli alle 6-kuukauden ikäisiä lapsia (Pokela ym. 2005). Tutkimuksia on vertailtu taulukossa 2, jossa on mukana myös oksikodonin farmakokinetiikkaa 2—10 -vuotiailla käsittelevä tutkimus (Olkkola ym. 1994).

Oksikodonin farmakokinetiikkaa kerta-annoksen jälkeen on tutkittu lapsilla iältään 6 kk—7 v laskimonsisäisen, lihaksensisäisen, bukkalisen annoksen sekä mahalaukkuun ja kielen alle tapahtuneen annostelun jälkeen (Kokki ym. 2004, Kokki ym. 2006). Alle 6 kuukauden ikäisillä lapsilla oksikodonin farmakokinetiikkaa on tutkittu vain laskimonsisäisen annon jälkeen (Pokela ym. 2005). Näistä kolmesta tutkimuksessa yhdessä mitattiin oksikodonipitoisuuksien lisäksi noroksikodoni- ja oksimorfonipitoisuuksia (Kokki ym. 2006). Yhdessäkään tutkimuksessa ei määritetty oksikodonin tai sen metaboliittien erittymistä virtsaan.

Taulukko 2. Oksikodonin farmakokinetiikkaa lapsilla selvittäneiden *in vivo* -tutkimusten vertailu.

Annostelureitti	n	PNA*	Hyöty- osuus	t _{max} * (h)	CL* (l/h/kg)	V _{ss} (l/kg)	t _{1/2E} ** (h)*	Lähde
Laskimonsisäinen	10	1,5 vrk (1—6)			0,55 (0,14—1,03)	3,4 (1,9—4,7)	5,9 (2,4—14,1)	Pokela ym. 2005
Laskimonsisäinen	6	34,5 vrk (11—58)			1,3 (0,22—2,42)	5,0 (1,3—8,5)	4,4 (1,6—11,6)	Pokela ym. 2005
Laskimonsisäinen	6	3,7 kk (2—6)			2,1 ^a (0,89—4,81)	3,5 (1,8—6,0)	2,2 (0,8—3,9)	Pokela ym. 2005
Laskimonsisäinen	9	37 kk (8-74)			0,94 (0,66—1,2)	3,2 (2,7—4,1)	2,7 (2,1—3,5)	Kokki ym. 2004
Laskimonsisäinen	18	5,4 v (2,3—9,8)			0,91 (0,51—1,27)	2,1 (1,2—3,7)	1,8 (1,2—3,0)	Oikkola ym. 1994
Lihaksensisäinen	10	38 kk (9—86)	0,68 ^b	0,3 (0,03—0,5)			2,5 (1,7—3,8)	Kokki ym. 2004
Bukkaalinen (ikenen ja posken väli)	11	42 kk (6—74)	0,55 ^b	3,7 (0,5—8,0)			2,5 (1,2—3,9)	Kokki ym. 2004
Maha	9	44 kk (6—93)	0,37 ^b	3,2 (1,0—6,0)			2,5 (1,3—4,1)	Kokki ym. 2004
Bukkaalinen (ikenen ja posken väli)	15	39 kk (8—83)		1,4 (0,5—2,0)			2,3 ^c (1,7—4,2)	Kokki ym. 2006
Kielen alle	15	34 kk (6—91)		1,7 (0,3—4,0)			2,5 ^c (1,8—3,2)	Kokki ym. 2006

Oksikodonihydrokloridin annos kaikissa annostelumuodoissa 0,1 mg/kg (Oikkola ym. 1994, Kokki ym. 2004, Pokela ym. 2005) tai 0,2 mg/kg (Kokki ym. 2006).

* keskiarvo (vaihteluväli)

**eliminaatiovaiheen puoliintumisaika

a) kahdella potilaalla hyvin suuri puhdistuma, mediaani 0,92 l/h/kg

b) AUC:a (Area Under Concentration curve) verrattu saman tutkimuksen laskimonsisäisen annoksen saaneen ryhmän AUC-keskiarvoon

c) mediaani (keskiarvoa ei ilmoitettu)

Pokela ym. (2005) tutkivat oksikodonin (oksikodonihydrokloridi 0,1 mg/kg) farmakokinetiikkaa alle 6 kuukauden ikäisillä lapsilla. Potilaat jaettiin postnataalisien iän mukaan ryhmiin ”alle 1 viikko” (n=10), ”1 viikko—2 kuukautta” (n=6) ja ”2—6 kuukautta” (n=6). Alle yhden viikon ikäisistä neljä potilasta kymmenestä olivat syntyneet ennen raskausviikkoa 37 (kaksi potilasta viikolla 33 ja kaksi viikolla 36). Potilaille tehtiin kirurginen toimenpide, jossa heidät nukutettiin. Oksikodoni annosteltiin toimenpiteen jälkeen. Verinäytteitä otettiin 24 tuntiin asti. Tutkimuksessa havaittiin suurta yksilöiden välistä vaihtelua oksikodonin farmakokinetiikassa. Iän todettiin korreloivan puhdistumaan ($r = 0,46$, $p < 0,05$) ja eliminaatiovaiheen puoliintumisaikaan ($r = -0,46$, $p < 0,05$). Ryhmien keskimääräiset oksikodonin puhdistumat ja puoliintumisajat on esitetty taulukossa 2. Keskimääräinen oksikodonin puhdistuma oli alle viikon ikäisillä 0,55 l/h/kg, viikosta kahden kuukauden ikäisillä 1,3 l/h/kg ja 2—6 kuukauden ikäisillä 2,1 l/h/kg (mediaani 0,92 l/h/kg). Nuorimman ja vanhimman ryhmän välinen ero oli merkitsevä ($p < 0,05$). Pokelan ym. (2005) esittämistä tuloksista voidaan laskea neljän keskosien (PMA < 37 vk) oksikodonin keskimääräiseksi puhdistumaksi 0,24 l/h/kg ja vanhemmille alle 1 viikon ikäisille 0,76 l/h/kg, vastaavasti vakaan tilan jakautumistilavuudet 3,0 l/kg ja 3,6 l/kg ja puoliintumisajat 9,5 h ja 3,5. Tässä tutkimuksessa on siis mahdollisesti havaittavissa pienemmät puhdistumat, mutta samansuuntaiset jakautumistilavuudet keskosilla verrattuna vanhempiin vastasyntyneisiin. Tästä seuraa pidempi oksikodonin puoliintumisaika keskosilla.

Kokki ym. (2004) tutkivat oksikodonin (Oxanest 10 mg/ml -injektioliuosta 0,1 mg/kg) farmakokinetiikkaa perusterveillä kirurgiseen toimenpiteeseen tulleilla lapsilla iältään 6 kuukautta—7 vuotta (n=39). Potilaat nukutettiin tai sedatoitiin ennen oksikodonin antoa. Potilaat jaettiin ryhmiin annosmuodon (laskimonsisäinen n=9, lihaksensisäinen n=10, bukkalainen n=11 tai annostelu mahaan n=9) perusteella. Tutkimuksessa saatuja farmakokineettisia parametreja on esitetty taulukossa 2. Hyötyosuudet lihaksensisäiselle, bukkalaiselle ja mahaan annetulle annokselle on saatu vertaamalla AUC-arvoja laskimonsisäisen annoksen saaneiden keskimääräiseen AUC-arvoon. Kokki ym. (2004) raportoivat oksikodonin puhdistuman olevan 0,94 l/h/kg ja eliminaatiovaiheen puoliintumisajan olevan 2,7 h laskimonsisäisen annoksen jälkeen. Puoliintumisaika muilla antoreiteillä oli noin 2,5 h. Aika huippupitoisuuden

saavuttamiseen (t_{\max}) oli lihaksensisäisellä annoksella 16 min, bukkalisella noin 3,7 h ja mahaan annosteltaessa noin 3,2 h. Mahaan annosteltaessa havaittavien oksikodonipitoisuuksien saavuttamiseen meni kuitenkin yli tunti puolella potilaista, kun taas bukkalisen annon jälkeen kaikilla potilailla oli havaittavat pitoisuudet 30 minuuttia oksikodonin annostelusta. Tämän perusteella kirjoittajat raportoivat oksikodonin imeytymisen olevan nopeampaa bukkalisen annostelun kuin mahaan annetun annoksen jälkeen. Oksikodoni imeytyy mahaan annon jälkeen pääasiassa ohutsuolesta, joten mahan tyhjenemisnopeus vaikuttaa imeytymisnopeuteen. Kokki ym. (2004) arvelivat, että bukkalisen annon jälkeistä oksikodonin imeytymisnopeutta saattavat hidastaa lääkkeen osittainen nieleminen ja/tai nukutetun lapsen suun liikkeiden puuttuminen.

Kokki ym. (2006) ovat tutkineet intraoraalisen oksikodonin farmakokinetiikkaa myös hereillä olevilla perusterveillä lapsilla iältään 6 kuukautta — 7 vuotta ($n=30$). Tutkimuksessa potilaille annosteltiin aiempaan Kokin työryhmän (2004) tutkimukseen nähden kaksinkertainen annos (0,2 mg/kg) oksikodonia (Oxanest 10 mg/ml – injektiooliuos) kielen alle tai bukkalisesti (ikienen ja posken väliin). Verinäytteitä kerättiin 12 tuntiin asti tutkimuslääkkeen annosta, ja plasmasta määritettiin oksikodoni-, noroksikodoni-, ja oksimorfonipitoisuudet. Tutkimuksen tuloksia on esitetty taulukossa 2. Kaikki potilaat, jotka eivät nielleet tai sylkeneet tutkimuslääkettä pois ensimmäisen minuutin aikana, saavuttivat analgeettisen plasman oksikodonikonsentraation 12 ng/ml. Kummassakin ryhmässä oksikodonin huippupitoisuus saavutettiin nopeammin verrattuna aiemman tutkimuksen bukkaliseen oksikodoniin. Bukkalisella oksikodonilla t_{\max} oli keskimäärin 1,4 h ja kielen alle annostelulla 1,7 h (kummankin ryhmän mediaani 1,0 h). Ryhmien AUC_{∞} -arvojen välillä ei ollut merkittävää eroa eli kielen alle annetun ja bukkalisen oksikodonin hyötyosuuksissa ei ole eroja. Kielen alle annostellulla oksikodonilla saavutettiin kuitenkin hieman suuremmat AUC_{∞} - ja C_{\max} -arvot kuin bukkalisella annostelulla, mikä voi johtua paremmasta verenkierrasta ja ohuemmasta epiteelistä kielen alla. Noroksikodonia havaittiin yhtä poikkeusta lukuun ottamatta kaikilla potilailla ja oksimorfonia 60 %:lla potilaista kielen alle annostelun jälkeen ja 40 %:lla bukkalisen annostelun jälkeen. Alhaisten pitoisuuksien takia oksimorfoni ei todennäköisesti vaikuta oksikodonin kliiniseen vasteeseen. Oksikodonin

farmakokineettisissä parametreissa ei havaittu eroja alle ja yli 2-vuotiaiden välillä. Kokki ym. (2006) raportoivat, että limakalvoannostelun jälkeen oksikodonin farmakokineetiikassa yli 1-vuotiailla lapsilla ei ole suuria yksilöiden välisiä eroja ja farmakokineetiikka on lähes samanlaista kuin aikuisilla. Tämä tukee oletusta oksikodonin metabolian kypsymisestä ensimmäisen ikävuoden aikana.

4.3 Oksikodonin populaatiofarmakokineetiikka lapsilla

El-Tahtawy ym. (2006) ovat tehneet populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen oksikodonin farmakokineetiikasta perustuen Kokin työryhmän (2004) kliiniseen tutkimukseen. Tämä tutkimus on kuvattu edellisessä kappaleessa. Populaatiofarmakokineettinen mallinnus suoritettiin NONMEM (Nonlinear Mixed Effects Modeling) -ohjelmalla, ja analyysissä käytettiin kaikista neljästä annostelureitistä koottuja farmakokineettisiä tietoja. Oksikodonin farmakokineetiikkaa kuvattiin 2-tilamallilla, ja imeytymisen ja eliminoitumisen oletettiin noudattavan ensimmäisen kertaluvun kinetiikkaa. Oksikodonin puhdistuman ja jakautumistilavuuden kehittymistä kuvattiin allometrisella mallilla, ja parametrit skaalattiin aikuisen painoon (70 kg). Mallin havaittiin sopivan aineistoon hyvin. Tämän populaatiofarmakokineettisen mallin mukaan yksilön paino selittää suurimman osan yksilöiden välisestä vaihtelusta. Analyysin perusteella oksikodonin puhdistuma (CL) ja jakautumistilavuus (V) tietyllä annostelureitillä (hyötysosuus F) kehittyvät painon suhteen kaavoilla $CL/F=55 \times (WT/70)^{0,87}$ ja $V/F=86 \times (WT/70)^{1,16}$, joissa WT=yksilön paino. El-Tahtawy ym. raportoivat näiden allometristen voimayhtälöiden eksponenttien 0,87 ja 1,16 vastaavan hyvin kirjallisuudessa esitettyä eksponentteja 0,75 puhdistumalle ja 1 jakautumistilavuudelle. Kirjoittajat päättelivät näiden tulosten tukevan painoon perustuvaa oksikodonin annostelua lapsilla iältään 6 kuukautta — 7 vuotta.

II KOKEELLINEN OSA

Gradun kokeellinen osa (erikoistyö) toteutettiin osana Kuopion Yliopistollisessa Sairaalassa suoritettua kliinistä lääketutkimusta nimeltään ”Oksikodonin farmakokinetiikka keskosilla ja imeväisikäisillä lapsilla”. Kliininen tutkimusvaihe alkoi toukokuussa 2012, ja sitä edelsivät tutkimuksen suunnittelu, lupaprosessi sekä muut valmistelevat työt. Erikoistyöhön sisältyi kliinistä tutkimusta valmistelevia töitä (EudraCT-lomakkeen täyttäminen ja lomakkeiden valmistelu), osallistuminen kliiniseen tutkimukseen (näytteiden otto ja käsitteleminen säilytystä varten), potilastietojen kirjaaminen sähköiseen tiedostoon ja tulosten välianalysointi. Tulokset-kappaleessa esitellään välianalyysin tulokset, jotka on tehty ensimmäisten 21 potilaan perusteella.

1 TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia oksikodonin populaatiofarmakokinetiikkaa keskosilla, täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla. Oksikodonin puhdistuman kehittämisestä vastasyntyneillä ei ole tarpeeksi tietoa, ja sen käyttö nuorilla lapsilla perustuu kattavan tutkimustiedon puutteessa käyttökokemuksiin (katso Kirjallisen osan kappaleet 3 ja 4). Tutkimuksessa pyrittiin määrittämään oksikodonin ja sen päämetaboliittien (noroksikodonin, oksimorfonin ja noroksimorfonin) pitoisuuksia plasmassa ja virtsassa oksikodonin laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen. Tulosten perusteella oli tarkoitus ennustaa oksikodonin puhdistumaa alle 2-vuotiailla lapsilla ja selvittää, missä vaiheessa puhdistuman yksilöiden välinen vaihtelu vähenee. Lisäksi pyrkimyksenä oli luoda tarkempia oksikodonin annossuosituksia tällä ikäryhmälle. Tässä erikoistyössä käsiteltävien tulosten tarkoituksena oli antaa väliaikatietoa tutkimuksesta, minkä perusteella tutkimusta voidaan tarvittaessa kohdentaa.

2 TUTKIMUKSEN KULKU, MATERIAALIT JA MENETELMÄT

Tutkimus toteutettiin Kuopion Yliopistollisessa Sairaalassa yhteistyössä Itä-Suomen yliopiston Kliinisen lääketieteen yksikön Anestesiologian ja Tehohoidon oppiaineen ja Farmasian laitoksen kanssa. Kuopion Yliopistollisen Sairaalan Vastasyntyneiden teho-osasto oli tutkimuksessa tiiviisti mukana, ja yhteistyötä tehtiin myös Lasten ja nuorten Operatiivisen osaston ja Leikkausyksikkö 2:n kanssa. Tutkimus oli avoin faasin IV kliininen lääketutkimus. Tutkimuksessa noudatettiin hyvää kliinistä tutkimustapaa ja Helsingin Julistusta.

2.1 Kliinisen tutkimuksen valmistelu

Kliiniset lääketutkimukset vaativat paljon suunnittelutyötä sekä ilmoitusten ja lupahakemusten laatimista. Tässä tutkimuksessa näistä valmisteluista vastasivat pääasiassa tutkimuksen johtaja Hannu Kokki, erikoistutkija Merja Kokki ja jatko-opiskelija Pyry Välitähti. Tutkimusta varten laaditut hakemukset ja asiakirjat on lueteltu taulukossa 1. Tutkimuksesta ilmoitettiin Fimeaan ja se rekisteröitiin EudraCT-tietokantaan (EudraCT-numero 2011-005612-28). Tutkimuksesta pyydettiin lausunto Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin eettiseltä toimikunnalta ja organisaatiolupa Kuopion Yliopistollisen Sairaalan tutkimusjohtajalta. Valmistelevista töistä erikoistytöihin kuului EudraCT:n laatiminen (EudraCT-numeron hankkiminen ja sähköisen lomakkeen täyttäminen osoitteessa <https://eudract.ema.europa.eu>) ja potilasseurantalomakkeiden valmistelu. Tutkimussuunnitelma, Fimean käsittelyilmoitus, TUKIJA:n (Valtakunnallinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta) ennakkoilmoitus ja siirtopäätös, Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin lausunto ja organisaatiolupa ovat liitteinä 1—4.

Taulukko 1. Kliinistä tutkimusta varten tarvittavia hakemuksia ja asiakirjoja.

HAKEMUS / ILMOITUS	TARVITTAVIA ASIAKIRJOJA
Ilmoitus Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimeaan	EudraCT-lomake
Ennakoilmoitus Valtakunnalliselle lääketieteelliselle tutkimuseettiselle toimikunnalle (TUKIJA)	Ennakoilmoituslomake EudraCT-numero
Lausuntohakemus TUKIJA:lle tai alueelliselle eettiselle toimikunnalle	Tutkimussuunnitelma Yhteenveto tutkimussuunnitelmasta Eettinen pohdinta Arvio tutkimuskeskuksesta ja tutkijoista Selvitys tutkimuksen palkkioista ja korvauksista tutkittaville Selvitys tutkittavien valitsemisesta ja menetelmistä suostumuksen saamiseksi Tutkijan tietopaketti Henkilörekisteriseloste Lomakkeet: — tiedote tutkittavalle/tutkittavan huoltajalle — suostumuslomake — potilasseurantalomake
Tutkimusorganisaation lupa	(organisaatiokohtaiset ohjeet)

2.2 Kliinisen tutkimuksen kulku, materiaalit ja menetelmät

Tutkimuspotilaat rekrytoitiin Kuopion Yliopistollisen Sairaalan Lasten operatiiviselta osastolta tai Vastasyntyneiden teho-osastolta. Tutkimukseen soveltuvien potilaiden (mukaanotto- ja poissulkukriteerit tutkimussuunnitelmassa, liite 1) vanhemmille esiteltiin tutkimusta sekä suullisesti että kirjallisesti, jonka jälkeen heiltä pyydettiin kirjallinen suostumus lapsen osallistumiselle tutkimukseen. Tutkittaville annettiin laskimonsisäisesti yksi annos (0,1 mg/kg) tutkimuslääkettä (Oxanest 10 mg/ml, Oy Leiras Finland Ab, Helsinki, Suomi; 1 mg vaikuttavaa ainetta oksikodonihydrokloriditrihydraattia vastaa 0,78 mg vapaata oksikodoniemästä). Verinäytteitä otettiin tutkimuskertaa kohden keskosilta korkeintaan 4 kappaletta (á 0,5 ml) ja täysiaikaisilta vastasyntyneiltä ja tätä vanhemmilta lapsilta korkeintaan 6 kappaletta (á 1 ml). Ensimmäinen näyte (0-näyte) otettiin ennen tutkimuslääkkeen antoa. Tutkimussuunnitelmasta poiketen keskosilta ei otettu 0-näytettä (paitsi ensimmäiseltä tutkimukseen osallistuneelta keskoselta potilasnumero 1:ltä). Taulukossa 2 on esitelty potilasryhmät ja -määrät sekä näytteenottoajat potilasryhmittäin. Optimaaliset näytteenottoajat ja potilasryhmien koot on määritetty

optimal design -menetelmällä (Väitalo ym. 2012), josta on kerrottu muualla (Aaron ja Ogungbenro 2010).

Potilailta kerättiin virtsa 24 tai 48 tunnin ajalta tutkimuslääkkeen annosta, jos heillä oli virtsakatetri. Lisäksi kerättiin potilaan tiedot (nimi, syntymäpäivä, sukupuoli, paino, pituus, raskausajan kesto, diagnoosi ja oksikodonin käyttöaihe) sekä tietoja elintoiminnoista (happisaturaatio, uloshengityksen hiilidioksidipitoisuus, verenpaine, pulssi, hengitystiheys) ja sedaatiosta ja kivusta näytteenottojen yhteydessä. Malli potilasseurantalomakkeesta on liitteenä 5. Potilasnumerot 3 ja 5 ovat sama lapsi, jonka tutkimukseen osallistumiskertojen välillä oli 23 vuorokautta. Viiden potilaan vanhemmat kieltäytyivät tutkimuksesta, ja syynä (jos ilmoitettu, n=3) oli se, etteivät vanhemmat halunneet ylimääräistä räsitusta lapselleen. Yhdenkään potilaan kohdalla tutkimusta ei jouduttu keskeyttämään.

Taulukko 2. Potilasryhmät ja -määrät sekä näytteenottoajat.

POTILAS- RYHMÄ (potilasnumerot)	IKÄ	RYHMÄN KOKO (tavoite) ¹	NÄYTTEENOTTOAJAT ²				
			NÄYTE 1	NÄYTE 2	NÄYTE 3	NÄYTE 4	NÄYTE 5
1 (1—20)	Keskonen (25 vk≤PMA< 37 vk)	6 (20)	34 min	12 h	24 h		
2 (21—62)	PNA 0—3 kk (PMA ≥ 37 vk)	5 (42)	2 min	15 min	4 h 51 min	8 h 38 min	9 h 34 min
3 (63—67)	PNA 3—6 kk	5 (5)	2 min	35 min	4 h 54 min	8 h 7 min	9 h 48 min
4 (68—72)	PNA 6—24 kk	5 (5)	2 min	32 min	4 h 18 min	8 h 20 min	9 h 56 min

PMA = postmenstruaali-ikä, PNA = syntymänjälkeinen ikä

1) ryhmän koko viittaa välianalyysin ryhmään, suluissa koko tutkimuksen potilastavoitemäärät

2) näytteiden ottoajat tutkimuslääkkeen annosta, näytteiden otossa pyrittiin noudattamaan tarkkuuksia: 2 min näytteissä ± 1 min, 15—35 min näytteissä ± 5 min, muut ± 15min

Verinäytteet otettiin EDTA:ta sisältävään näyteputkeen (0,5 ml:n tai pienemmät näytteet 0,5 ml:n putkeen ja suuremmat 3 ml:n putkeen). Näytteet sentrifugoitiin 10 minuutin ajan 20 °C:ssa nopeudella 3100 rpm (Heraeus Megafuge 1.0R, Thermo Scientific). Tämän jälkeen näytteistä pipetoitiin plasma kahteen rinnakkaiseen Eppendorf-putkeen. Osa verinäytteistä oli pieniä (alle 0,5 ml) ja näistä saatiin vain yksi plasmanäyte. Virtsasta mitattiin kokonaissaanto (ajalta 0—24 h ja 24—48 h tai lyhyemmältä potilaskohtaiselta ajalta tutkimuslääkkeen annon jälkeen) ja otettiin kaksi rinnakkaista näytettä (á noin 10 ml). Sekä plasma- että virtsanäytteet säilytettiin –70 °C:ssa. Välianalyysiä varten analysoitiin plasmanäytteet potilailta 1—6, 21—25 ja

63—67 ja 68—72. Näytteet analysoi Oulussa sijaitseva Admescope Ltd (<http://www.admescope.com/>). Näytteistä mitattiin oksikodonihydrokloridi-, noroksikodonihydrokloridi-, oksimorfonihydrokloridi- ja noroksimorfonihydrokloridi pitoisuudet käyttäen nestekromatografia-massaspektrometri-analyysimenetelmää. Menetelmän havaitsemisraja oksikodonille oli 0,02 ng/ml, määrittäysraja 0,1 ng/ml ja mittausalue 0,1—500 ng/ml. Oksikodonipitoisuusmittausten tarkkuus oli 91,7—108,4 % riippuen pitoisuudesta.

2.3 Tulosten käsittely

Potilasseurantalomakkeille kerätyt tiedot (potilaan nimeä lukuun ottamatta) ja analyysien tulokset kirjattiin SPSS-tiedostoon (IBM® SPSS® Statistics, versio 19, IBM Corporation, USA). Oksikodonihydrokloridipitoisuudet ($C_{\text{oxy-hcl}}$) muutettiin oksikodonipitoisuuksiksi (C_{oxy}) kaavalla

$$C_{\text{oxy}} = C_{\text{oxy-hcl}} / MW_{\text{oxy-hcl}} \times MW_{\text{oxy}}$$

jossa MW = molecular weight (molekyylipaino), $MW_{\text{oxy-hcl}} = 351,82364 \text{ g/mol}$ ja $MW_{\text{oxy}} = 315,36364 \text{ g/mol}$. Samalla periaatteella laskettiin myös metaboliittien pitoisuudet.

Populaatiofarmakokineettiset mallit sovitettiin NONMEM-ohjelmalla (Beal ym. 2009), Esimerkiksi Tod ym. (2008) ovat kuvanneet lasten farmakokinetiikan ja –dynamiikan populaatiofarmakokineettista mallittamista. Malleista saatuja kuvaajia tarkasteltiin R-ohjelmalla (R Development Core Team 2008) sekä erityisesti NONMEM-tulosten analysointia helpottavalla Xpose-ohjelmalla (Jonsson ja Karlsson 1999). Tuloksissa esitetyt kuvaajat on tehty Excel-taulukko-ohjelmalla (Microsoft® Office Excel®, versio 6.1.7601 Service Pack 1 Build 7601, Microsoft Corporation, USA).

Välianalyysissä käsiteltiin vain plasman oksikodonipitoisuuksia, koska metaboliittipitoisuuksia ei huomioitu tässä vaiheessa ja virtsanäytteitä ei ollut vielä määritetty. Saman potilaan uusintakerrat (potilasnumerot 3 ja 5) käsiteltiin tässä analyysissä kuin ne olisivat eri potilailta, koska muita vastaavia toiseen kertaan tutkimukseen osallistuneita ei tässä vaiheessa tutkimusta ollut. Lopullisessa analyysissä otetaan huomioon tämän sekä muiden mahdollisten uusintakertaan osallistuneiden potilaiden yksilön sisäinen vaihtelu ja satunnaisvaihtelu.

Oksikodonin farmakokinetiikan oletettiin noudattavan 2-tilamallia ja jäännösvirhemallina käytettiin suhteellisen ja additiivisen virhemallin yhdistelmää. NONMEM-ohjelmalla luotiin yhteensä kuusi erilaista populaatiofarmakokineettistä mallia, joista neljä otettiin mukaan vertailuun. Kaikille malleille yhteisiä parametreja (thetoja, θ) olivat puhdistuma (CL, l/h), keskustilan jakautumistilavuus (V_1 , l), kudostilan jakautumistilavuus (V_2 , l) ja jakautumistilojen välinen puhdistuma (Q, l/h). Malleilla kuvattiin näiden parametrien kehittymistä käyttäen muuttujina painoa yksin tai painoa ja postmenstruaalista ikää. Tulosten analysoinnissa huomiota kiinnitettiin pääasiassa puhdistuman kehittymiseen. Ensimmäisessä mallissa (Run1) puhdistuman ei oletettu riippuvan painosta tai postmenstruaalisesta iästä. Toisessa mallissa (Run2) puhdistuman oletettiin kehittyvän lineaarisesti suhteessa painoon (allometrinen malli, skaalattu aikuisen painoon). Kolmannessa mallissa (Run32) puhdistuman kehittymistä kuvaava allometrinen voimayhtälö sai tietyn eksponentin. Neljännessä mallissa (Run42) puhdistuman oletettiin muuttuvan suhteessa painoon (allometrinen $3/4$ -malli) ja postmenstruaaliseen ikään (sigmoidaalinen E_{\max} -yhtälö). Mallit on esitelty taulukossa 3.

Mallien hyvyyttä vertailtiin OFV-arvojen (Objective Function Value), parametrien suhteellisten keskivirheiden (RSE) ja erilaisten kuvaajien (havaittujen ja ennustettujen oksikodonipitoisuuksien korrelaatio, yksilöiden välistä vaihtelua kuvaavat η -arvot, mallin sopivuus aineistoon) avulla. NONMEM-ohjelma laskee kullekin mallille sen hyvyyttä kuvaavan OFV-luvun (mitä pienempi OFV, sen parempi malli), jonka avulla voidaan vertailla eri malleja toisiinsa. Taulukon 4 tietoja käytetään OFV-arvojen vertailussa. Verrattaessa kahta mallia lasketaan ensin näiden mallien OFV-lukujen ero, joka on suurin piirtein χ^2 -jakautunut. Erotusta verrataan vapausasteiden (DF, toiseen malliin lisättyjen parametrien määrä) perusteella χ^2 -taulukosta saatuihin p-arvoihin. Jos OFV-arvojen erotus ylittää tietyn taulukkoarvon, voidaan todeta mallien eroavan toisistaan merkitsevästi (p-arvo joko 0,05, 0,01 tai 0,001). p-arvot pätevät vain, kun vertaillaan sisäkkäisiä malleja (nested models), jolloin yksinkertaisempi malli on erikoistapaus monimutkaisemmasta mallista. Esimerkiksi, jos kahden sisäkkäisen mallin OFV-lukujen erotus on 5,0 ja mallissa 1 on parametreja yksi enemmän kuin mallissa 2 (eli DF=1), voidaan todeta näiden mallien eroavan toisistaan merkitsevästi ($p \leq 0,05$), koska $5,0 > 3,84$.

Taulukko 3. Tutkimuksen aineistoon sovitetut NONMEM-mallit.

Malli	Mallin kuvaus	Parametrien määritelmät
Run1	Paino tai ikä ei vaikuta puhdistumaan tai jakautumistilavuuteen.	$CL_i = CL_{st} * e^{\eta_{CL}}$ $V1_i = V1_{st} * e^{\eta_V}$ $V2_i = V1_{st} * e^{\eta_V}$ $Q_i = Q_{st}$
Run2	CL, V1, V2 ja Q muuttuvat lineaarisesti suhteessa painoon (allometrinen malli, jossa eksponentti 1), parametrit skaalataan aikuisen painoon (70 kg).	$CL_i = CL_{st} * (WT/70) * e^{\eta_{CL}}$ $V1_i = V1_{st} * (WT/70) * e^{\eta_V}$ $V2_i = V1_{st} * (WT/70) * e^{\eta_V}$ $Q_i = Q_{st} * (WT/70)$
Run32	CL, V1, V2 ja Q muuttuvat suhteessa painoon (allometrinen malli, jossa kullekin fysiologiselle suurelle oma eksponentti), parametrit skaalataan aikuisen painoon (70 kg).	$CL_i = CL_{st} * (WT/70)^{\theta_{CL}} * e^{\eta_{CL}}$ $V1_i = V1_{st} * (WT/70)^{\theta_V} * e^{\eta_V}$ $V2_i = V1_{st} * (WT/70)^{\theta_V} * e^{\eta_V}$ $Q_i = Q_{st} * (WT/70)^1$
Run42	CL muuttuu suhteessa painoon ja PM-ikään (allometrinen $\frac{3}{4}$ - ja E_{max} -malli), V1, V2 ja Q muuttuvat suhteessa painoon. Parametrit skaalataan aikuisen painoon (70 kg).	$CL_i = CL_{st} * (WT/70)^{0.75} * PMA^{HE} / (PMA^{HE} + PMA50^{HE}) * e^{\eta_{CL}}$ $V1_i = V1_{st} * (WT/70) * e^{\eta_V}$ $V2_i = V1_{st} * (WT/70) * e^{\eta_V}$ $Q_i = Q_{st} * (WT/70)^{0.75}$

θ = "mixed effect" parametrit, joita ovat CL=puhdistuma, V1=keskustilan jakautumistilavuus, V2=kudostilan jakautumistilavuus, ja Q = jakautumistilojen välinen puhdistuma, joille i=individual (yksilöllinen) ja st=standardi, θ_{CL} ja θ_V = puhdistuman ja jakautumistilavuuksien eksponentti, HE = Hill eksponentti, PMA50 = postmenstruaali-ikä, jossa puhdistuma on puolet aikuisen puhdistumasta, η_{CL} ja η_V = yksilöiden välinen vaihtelu puhdistumalle ja jakautumistilavuuksille, WT = yksilön paino, PMA = postmenstruaali-ikä

Taulukko 4. OFV-lukujen (Objective Function Value) vertailuun käytetty taulukko.

DF	0,05	0,01	0,001
1	3,84	6,63	10,83
2	5,99	9,21	13,82

DF = degrees of freedom (vapausaste)

Mallien välisen eron merkitsevyydestä kertovat p-arvot 0,05, 0,01 ja 0,001

3 TULOKSET

Taulukossa 5 on esitelty välianalyysiin otettujen potilaiden tiedot niiltä osin, mitä tietoja NONMEM-mallinnuksessa tarvittiin, sekä verinäytteiden tarkat näytteenottoajat ja plasmanäytteiden oksikodonipitoisuudet. Välianalyysiin sisältyi potilaita kaikista tutkimuksen ikäryhmistä (6 keskosta, 5 täysiaikaista vastasyntynyttä, 5 iältään 3—6 kk ja 5 iältään 6—24 kk). Potilaiden painon vaihteluväli oli 0,73—14,0 kg (ka 5,69, mediaani 4,58 kg), PMA:n vaihteluväli 188—895 vrk (ka 416 vrk, mediaani 314 vrk) ja PNA:n vaihteluväli 1—642 vrk (ka 166 vrk, mediaani 46 vrk). Kuvassa 1 on esitetty potilaiden plasman oksikodonipitoisuuskuvaajat puolilogaritmisella asteikolla. Keskosten oksikodonipitoisuudet on merkitty punaisella. Kaksi alinta punaista kuvaajaa ovat potilasnumeroilta 3 ja 5, joilla viimeisissä näytteissä ei ollut oksikodonia havaittavia pitoisuuksia (tällöin oksikodonin konsentraatio $c = 0$ ng/ml ja $\log(c) =$ ei pystytä määrittämään).

Taulukossa 6 on vertailtu NONMEM-mallien lopputuloksia. Parhaat OFV-luvut saatiin malleilla Run2, Run32 ja Run42. Nämä mallit eroavat mallista Run1 huomattavasti ($\Delta\text{OFV} \geq 38,75$, $\text{DF}=0-2$), mistä voidaan päätellä painon huomioimisen taustamuuttujana parantavan mallin ennustuksia selkeästi. Myös parametrien yksilöiden välinen vaihtelu pienenee (pienemmät ω -arvot sekä puhdistumalle että jakautumistilavuuksille) mallin huomioidessa painon. Yksinkertaisin painon huomioiva malli (Run2) ei eroa OFV-luvultaan kahdesta monimutkaisemmasta mallista (Run 32 ja 42). Mallien Run2 ja Run32 ($\Delta\text{OFV}=3,93$) välillä ole tilastollisesti merkitsevää eroa. Tilastollisesti merkitsevä ero vaatisi OFV-lukujen välisen eron olevan vähintään 5,99 (vastaa $p<0,05$, $\text{DF}=2$). Myöskään Run42 ei tuo merkittävää parannusta OFV-lukuun malliin Run2 nähden ($\Delta\text{OFV}=2,29$). Mallissa Run2 parametrien CL, V1 ja V2 suhteelliset keskivirheet (RSE) ovat huomattavasti pienemmät kuin malleissa Run42 ja Run32. Run42 antaa epärealistisen suuret arvot aikuisen puhdistumalle ($\text{CL}_{\text{st}} = 8700$ l/h) ja puhdistuman PMA50:lle (700 000 vrk), joten malli kuvaa käytännössä PMA:n suhteen lineaarisesti kasvavaa puhdistumaa. Näistä kolmesta mallista (Run2, Run32 ja Run42) Run2 ja Run32 kuvaavat parhaiten oksikodonin puhdistuman kehittymistä tässä populaatiossa, ja tulosten käsittely painottuu yksinkertaisempaan malliin Run2.

Taulukko 5. Potilas- ja näytetiedot.

POTILAS- NUMERO	PMA (vrk)	PNA (vrk)	PAINO (kg)	SUKU- PUOLI	OKSIKODONI- ANNOS (mg)	TARKAT NÄYTTEENOTTOAJAT					OKSIKODONIPITOISUUS (ng/ml)					
						Näyte1	Näyte2	Näyte3	Näyte4	Näyte5	Näyte0	Näyte1	Näyte2	Näyte3	Näyte4	Näyte5
1	232	1	2,00	M	0,156	0:37	11:55	24:01			,00	136,25	39,62	12,73		
2	188	11	,85	N	0,0663	0:38	12:44	22:42			NR	18,91	9,50 ¹	3,78 ^{1,2}		
3*	193	22	,88	M	0,06864	0:34	12:07	24:47			NR	16,31	,86 ²	,00		
4	217	27	1,32	M	0,10257	0:32	11:51	23:55			NR	26,44	8,28	3,07		
5*	217	46	1,34	M	0,10452	0:37	11:55	23:54			NR	11,56	1,92	,00		
6	198	1	,73	N	0,05694	0:34	11:38	21:08			NR	31,45	NR** ²	4,67008		
21	314	22	3,80	M	0,2964	0:03	0:17	4:59	8:46	9:41	,00	87,40	41,05	17,12	11,20	7,93
22	297	18	4,58	M	0,35724	0:03	0:15	4:51	8:48	10:03	NR	55,04 ^{2,3}	38,90	15,87	6,41 ²	3,85 ²
23	294	1	2,70	N	0,2106	0:03	0:18	4:27	7:46	14:33	NR	531,55	232,16	59,79	36,84 ¹	15,33 ³
24	314	27	4,00	M	0,312	0:01	0:15	5:44	8:53	9:34	,00	181,07	108,46	33,43	10,22	8,79
25***	263	2	2,92	N	0,22776	0:02	0:14	1:40	4:55	7:59	,00	22,41	14,79	10,85	7,25	5,16 ²
63	426	142	7,50	M	0,585	0:02	0:38	4:49	8:15	9:48	,00	136,25	42,58	16,85	8,87	5,22
64	393	122	6,00	N	0,468	0:05	0:54	5:01	8:01	9:46	3,74	118,32	86,50	23,75	10,40	6,53
65	419	153	7,00	N	0,546	0:03	0:38	4:53	7:56	9:39	,00	79,78	36,48	15,15	7,84	5,21
66	401	122	6,23	N	0,48594	0:02	0:35	4:50	8:05	9:33	,04	105,77	62,57	21,33	10,13	6,37
67	363	144	6,90	M	0,5382	0:03	0:32	5:02	8:11	9:40	,12	98,60	36,21	11,74	5,41	3,31
68	735	455	11,00	M	0,858	0:02	0:32	4:19	8:22	9:46	,06	67,32	34,24	12,91	3,32	1,94
69	741	461	13,00	N	1,014	0:02	0:26	4:21	8:06	9:34	,00	90,53	46,16	12,37	2,97	1,69
70	837	557	12,40	M	0,9672	0:00	0:44	4:24	8:24	9:56	,00	NR	39,71	12,10	2,48	1,66
71	797	517	10,30	N	0,8034	0:13	0:31	4:24	8:34	9:49	,00	51,99	42,22	11,29	1,84	,98
72	895	642	14,00	M	1,092	0:03	0:33	4:23	8:35	9:54	,00	68,66	37,83	6,69	1,95	1,30
Keskiarvo	416	166	5,69	M = 12												
SD	234	215	4,31	N = 9												
Mediaani	314	46	4,58													
Minimi	188	1	0,73													
Maksimi	895	642	14,00													

PMA = postmenstruaali-ikä (raskausajan kesto + PNA), PNA = syntymänjälkeinen ikä, sukupuoli M = mies, N = nainen, NR = No Response (näytettä ei ole tai sitä ei ole analysoitu)

Potilaille 68—71 ei ole tarkkaa raskausajan kestoja, tällöin raskausajan kestoksi oletettu 280 vuorokautta.

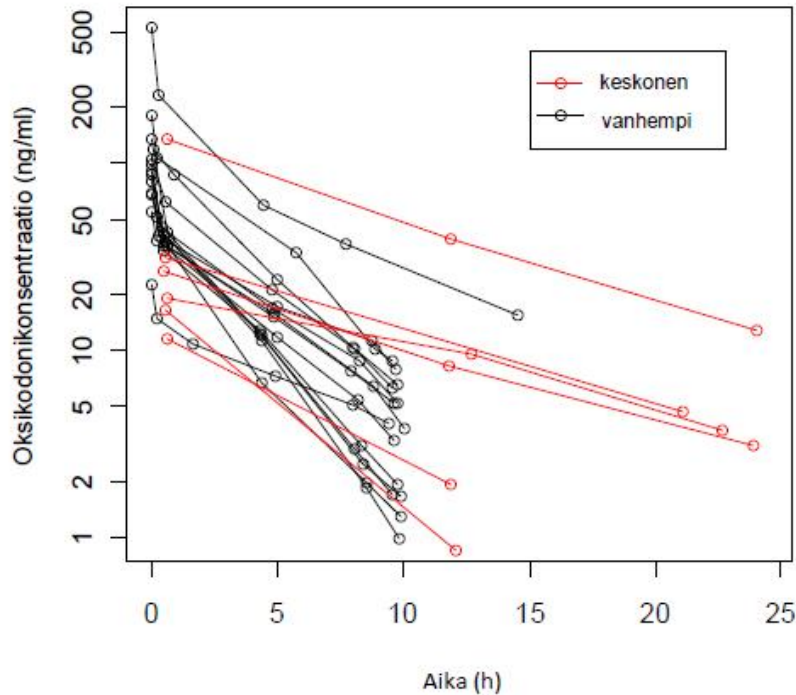
Näyte 0 otettu ennen tutkimuslääkkeen antoa. Oksikodoniansos on laskettu Oxanest-annoksesta (0,1 mg/kg) kertomalla 0,78:lla. Oksikodonipitoisuudet on ilmoitettu kahden desimaalin tarkkuudella.

*Potilasnumerot 3 ja 5 ovat sama potilas eri tutkimuskerroilla (tutkimuspäivien välillä 23 vrk)

** Potilas nro 6:lta otettiin näyte 2, mutta sitä ei analysoitu muiden näytteiden kanssa

*** Potilaalta nro 25 otettiin 6. näyte: aika 9:28, oksikodonipitoisuus 4,08 ng/ml¹

1) kapillaarinäyte. 2) vähäinen näyte, vain yksi Eppendorf-putki plasmanäytettä. 3) näytteessä hemolyysiä



Kuva 1. Plasman oksikodonipitoisuuskuvaajat tutkimuspotilailla. Punaiset viivat ovat keskonen (Ryhmä 1) ja mustat vanhempien lasten (Ryhvät 2-4) oksikodonipitoisuuskuvaajia.

Taulukko 6. NONMEM-mallien vertailu.

Malli	OFV (DF verrattuna Run1:een)	Parametrien loppuarvot (RSE)		Puhdistuman (l/h), jakautumistilavuuksien (l) ja tilojen välisen puhdistuman (l/h) kehittymistä kuvaavat yhtälöt
		θ	ω ja σ	
Run1	487,86	$CL_{st} = 1,4$ (0,28) $V1_{st} = 3,2$ (0,23) $V2_{st} = 3,3$ (0,21) $Q_{st} = 23,4$ (0,20)	$\omega_{CL} = 1,3$ (0,24) $\omega_V = 0,98$ (0,3) $\sigma_{add} = 0,13$ (0,9) $\sigma_{pro} = 0,18$ (0,47)	$CL_i = 1,4 * e^{\eta_{CL}}$ $V1_i = 3,2 * e^{\eta_V}$ $V2_i = 3,3 * e^{\eta_V}$ $Q_i = 23,4$
Run2	453,04 (0)	$CL_{st} = 24$ (0,15) $V1_{st} = 60$ (0,17) $V2_{st} = 58$ (0,19) $Q_{st} = 181$ (0,95)	$\omega_{CL} = 0,73$ (0,34) $\omega_V = 0,75$ (0,33) $\sigma_{add} = 0,12$ (1,2) $\sigma_{pro} = 0,19$ (0,52)	$CL_i = 24 * (WT/70) * e^{\eta_{CL}}$ $V1_i = 60 * (WT/70) * e^{\eta_V}$ $V2_i = 58 * (WT/70) * e^{\eta_V}$ $Q_i = 181 * (WT/70)$
Run32	449,11 (2)	$CL_{st} = 37,32$ (0,39) $V1_{st} = 24,94$ (0,30) $V2_{st} = 23,82$ (0,29) $Q_{st} = 168,47$ (0,77) $\theta_{CL} = 1,15$ (0,15) $\theta_V = 0,69$ (0,17)	$\omega_{CL} = 0,72$ (0,37) $\omega_V = 0,7$ (0,39) $\sigma_{add} = 0,13$ (1,2) $\sigma_{pro} = 0,19$ (0,59)	$CL_i = 37,32 * (WT/70)^{1,15} * e^{\eta_{CL}}$ $V1_i = 24,94 * (WT/70)^{0,69} * e^{\eta_V}$ $V2_i = 23,82 * (WT/70)^{0,69} * e^{\eta_V}$ $Q_i = 168,47 * (WT/70)^1$
Run42	450,75 (2)	$CL_{st} = 8700$ (11,82) $V1_{st} = 61$ (0,16) $V2_{st} = 56$ (0,19) $Q_{st} = 83$ (0,83) $HE = 0,87$ (0,35) $PMA50 = 700000$ (15,88)	$\omega_{CL} = 0,69$ (0,35) $\omega_V = 0,74$ (0,32) $\sigma_{add} = 0,11$ (1,3) $\sigma_{pro} = 0,19$ (0,58)	$CL_i = 8700 * (WT/70)^{0,75} * PMA^{0,87} / (PMA^{0,87} + 700000^{0,87}) * e^{\eta_{CL}}$ $V1_i = 54 * (WT/70) * e^{\eta_V}$ $V2_i = 51 * (WT/70) * e^{\eta_V}$ $Q_i = 83 * (WT/70)^{0,75}$

OFV = Objective Function Value, RSE = Relative Standard Error (suhteellinen keskivirhe)

θ = "mixed effect" parametrit, joita ovat CL =puhdistuma, $V1$ =keskustilan jakautumistilavuus, $V2$ =kudostilan jakautumistilavuus, ja Q =jakautumistilojen välinen puhdistuma, joille i =individual (yksilöllinen) ja st =standardi, θ_{CL} ja θ_V = puhdistuman ja jakautumistilavuuksien eksponentti, HE = Hill eksponentti, $PMA50$ = postmenstruaali-ikä, jossa puhdistuma on puolet aikuisen puhdistumasta, WT = yksilön paino, PMA = postmenstruaali-ikä

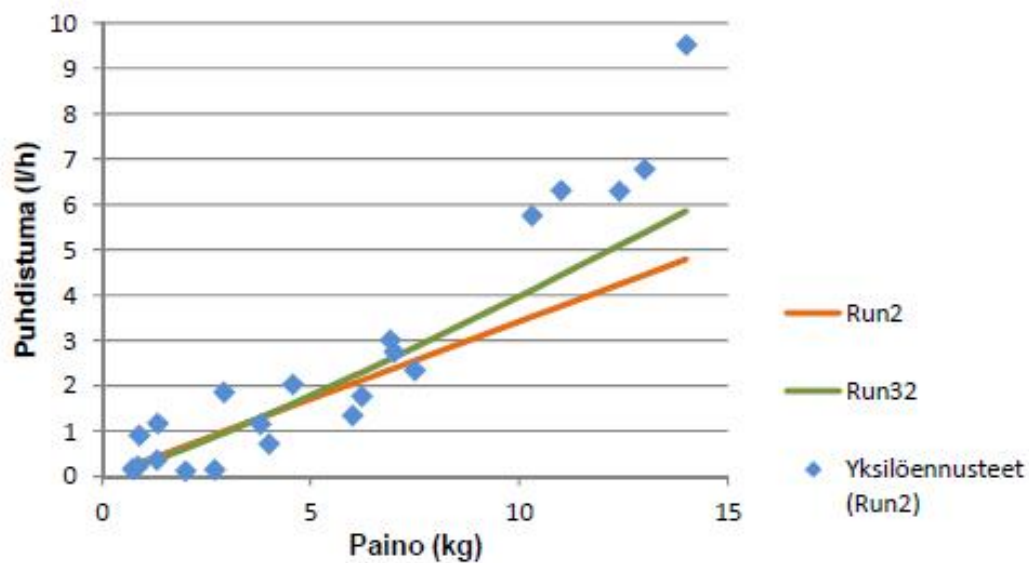
η_{CL} ja η_V = yksilöiden välinen vaihtelu puhdistumalle ja jakautumistilavuuksille

ω = puhdistuman ja jakautumistilavuuksien yksilöiden välisen vaihtelun (η) keskihajonta (suhteellinen)

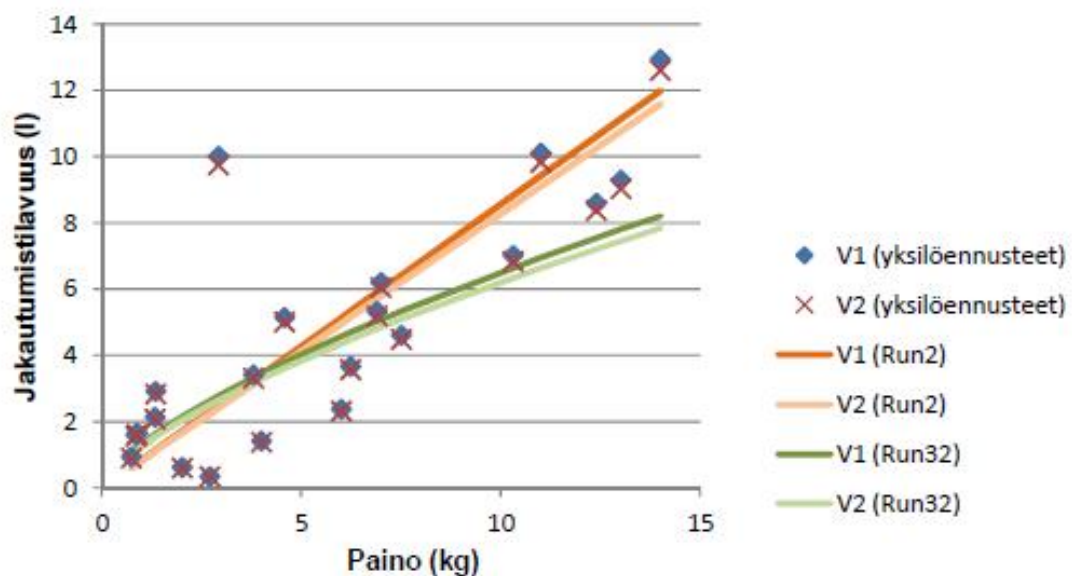
σ = jännösvaihtelun (ϵ) keskihajonta, add = additive error model, pro = propotional error model

Mallien Run2 ja Run32 puhdistuma- ja jakautumistilavuusennusteiden sopivuus aineistoon on esitetty kuvissa 2a ja 2b. Yksilöennusteiset puhdistumat ja jakautumistilavuudet pohjautuvat malliin Run2 ja empiirisiin Bayesin estimaatteihin. Yksilöennusteet ovat siis lähinnä suuntaa-antavia. Mallien puhdistuman kehittymiskuvaajat (kuva 2a) eivät juurikaan poikkea toisistaan, varsinkaan alle 8-kiloisilla lapsilla. Jakautumistilavuudet kehittyvät yli 5-kiloisilla lapsilla mallin Run2 mukaan nopeammin kuin mallissa Run32 (kuva 2b). Alle 5-kiloisilla lapsilla nämä mallit ennustavat hyvin samansuuruisia jakautumistilavuuksia.

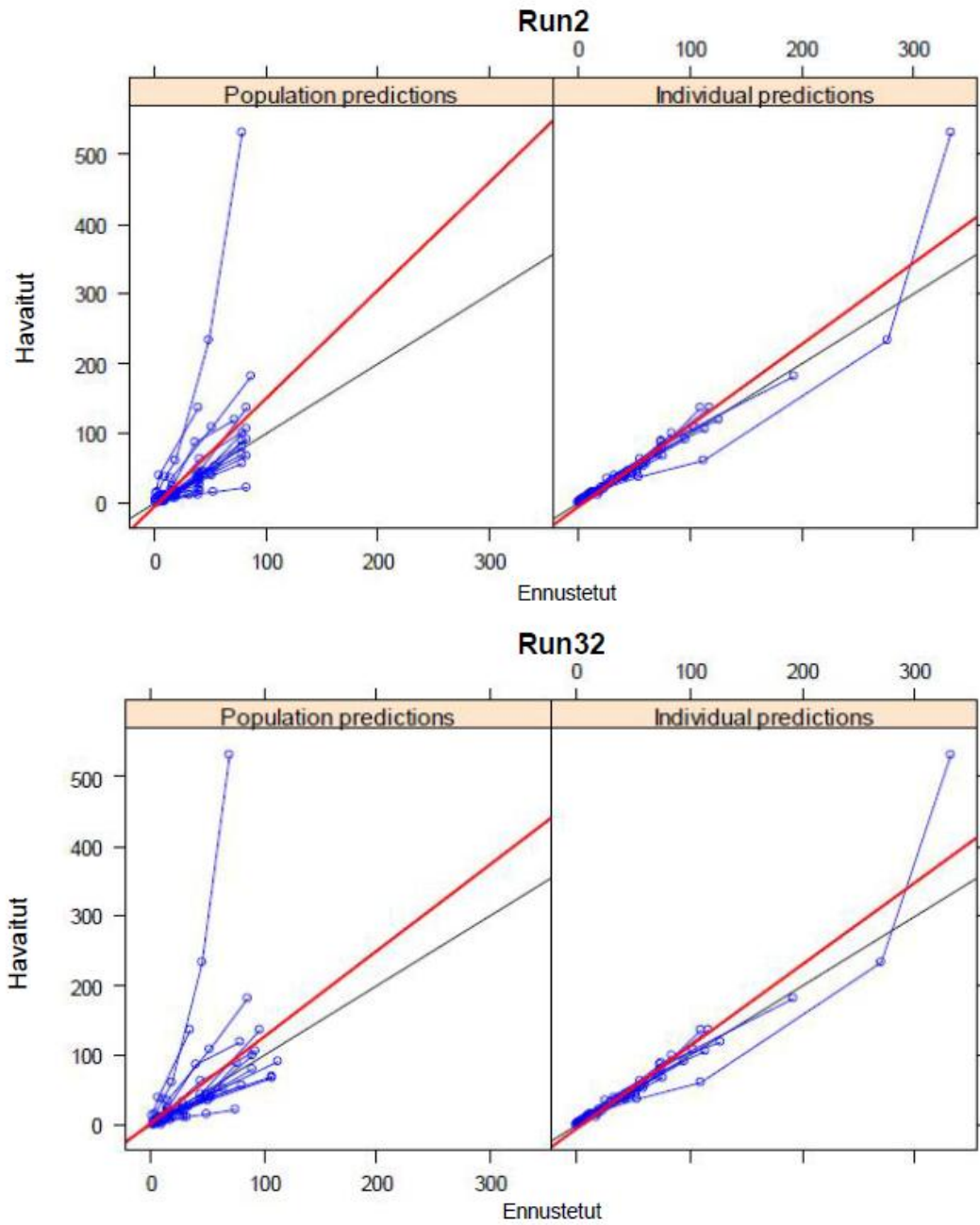
Kuvissa 3a ja 3b on esitetty mallisovitusten vertailussa käytettäviä kuvaajia mallien Run2 ja Run32 osalta. Kuvassa 3a on esitetty havaitut oksikodonikonsentraatiot suhteessa populaatioennusteisiin ja yksilöennusteisiin konsentraatioihin. Molemmilla malleilla havainnot ja ennusteet vastaavat toisiaan kohtuullisen hyvin. Kuvan 3b η -arvot kuvaavat yksilöiden välistä vaihtelua (η_{CL} puhdistumalle ja η_V jakautumistilavuuksille), ja niiden oletetaan olevan normaalijakautuneita nollan ympärille. η_{CL} -arvoissa voidaan havaita suuntaa kasvaviin arvoihin painon kasvaessa. Kuvasta 3b nähdään myös, että η -arvoilla näyttäisi olevan enemmän hajontaa pienemmillä (alle 5-kiloisilla) lapsilla kuin isommilla lapsilla.



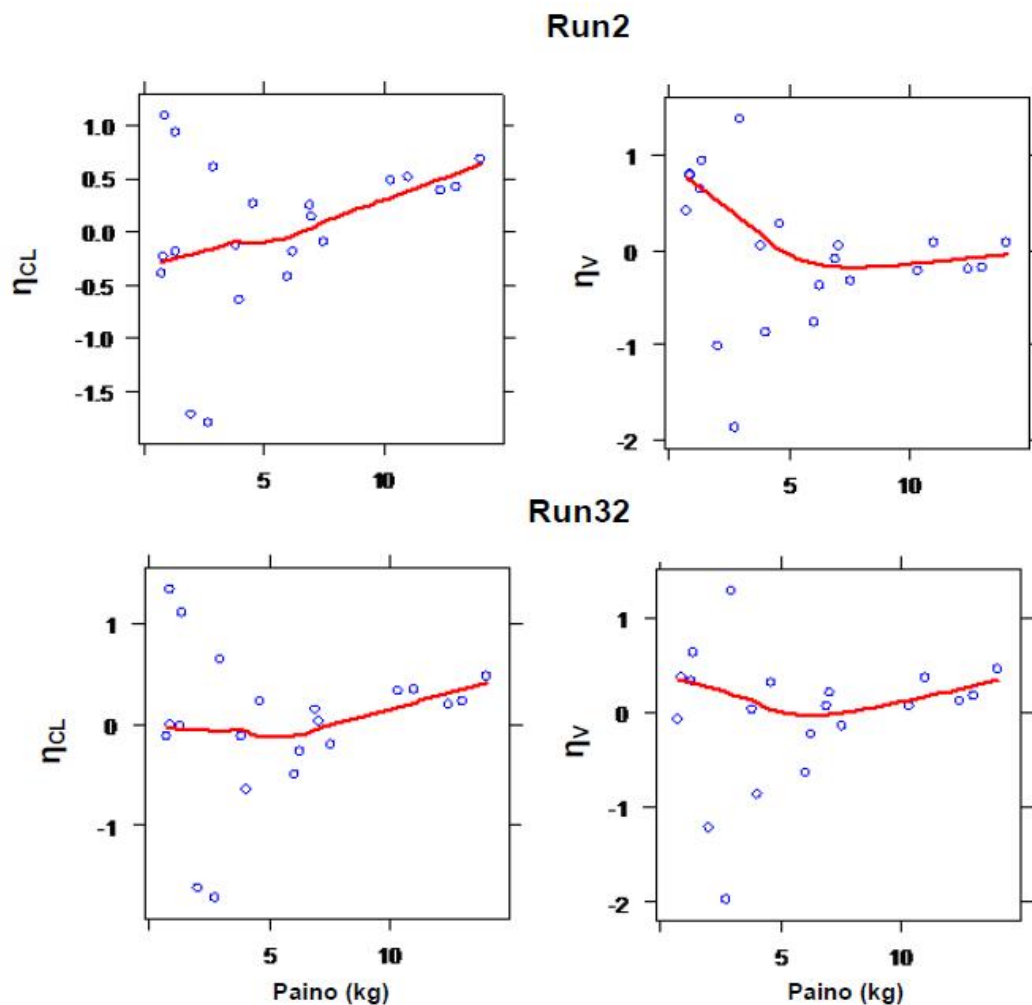
Kuva 2a. Yksilöennusteiset (pisteet) ja populaatioennusteiset (viivat) puhdistumat painon suhteen. Yksilöennusteet perustuvat malliin Run2 ja empiirisiin Bayesin estimaatteihin, joten ne ovat suuntaa-antavia.



Kuva 2b. Yksilöennusteiset (pisteet) ja populaatioennusteiset (viivat) jakautumistilavuudet painon suhteen. Yksilöennusteet perustuvat malliin Run2 ja empiirisiin Bayesin estimaatteihin, joten ne ovat suuntaa-antavia.



Kuva 3a. Mallien Run2 (ylhäällä) ja Run32 (alhaalla) havaitut oksikodonikonsentraatiot suhteessa populaatioennustettuihin (population predictions) ja yksilöennustettuihin (individual predictions) oksikodonikonsentraatioihin. Mallien välillä ei ole merkittäviä eroja. Pystyakselilla havaitut ja vaaka-akselilla ennustetut arvot. Musta viiva havainnollistaa täydellistä vastaavuutta (havaittu arvo sama kuin ennustettu arvo).



Kuva 3b. Mallien Run2 (ylhäällä) ja Run32 (alhaalla) η_{CL} - ja η_V -arvot painon suhteen. η_{CL} -arvot kuvaavat puhdistuman yksilöiden välistä vaihtelua ja η_V -arvot kuvaavat jakautumistilavuuksien yksilöiden välistä vaihtelua. η -arvojen oletetaan olevan normaalijakautuneita nollan ympärille ja niiden keskihajonnat ovat mallissa Run2 $\omega_{CL} = 0,73$ ja $\omega_V = 0,75$ ja mallissa Run32 $\omega_{CL} = 0,72$ ja $\omega_V = 0,7$.

Koska mallien Run2 ja Run32 OFV-arvojen välillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa eikä muu vertailuaineisto (kuvat 2a, 3a ja 3b) osoita suuria eroja mallien sopivuudessa, voidaan yksinkertaisemman mallin Run2 sanoa kuvaavan oksikodonin populaatiofarmakokinetiikkaa parhaiten tässä tutkimuspopulaatiossa ja näiden mallien joukosta. Mallin Run2 mukaan oksikodonin farmakokineettisia parametrejä kuvataan kaavoilla

$$CL = 24 * (WT/70) \text{ l/h (vastaa } 0,34 \text{ l/h/kg)}$$

$$V1 = 60 * (WT/70) \text{ l}$$

$$V2 = 58 * (WT/70) \text{ l}$$

$$Q = 181 * (WT/70) \text{ l/h}$$

joissa WT = yksilön paino kilogrammoissa. Näiden tulosten perusteella laskettiin oksikodonin jakautumis- ja eliminaatiovaiheen puoliintumisajat (Gabrielson ja Weiner 2000):

$$k_{12} = Q/V_1 = 181 \cdot (WT/70) / 60 \cdot (WT/70) = 181 / 60 = 3,0167 \text{ 1/h}$$

$$k_{21} = Q/V_2 = 181 \cdot (WT/70) / 58 \cdot (WT/70) = 181 / 58 = 3,1207 \text{ 1/h}$$

$$k_{10} = CL/V_1 = 24 \cdot (WT/70) / 60 \cdot (WT/70) = 24 / 60 = 0,4 \text{ 1/h}$$

$$\beta = \frac{1}{2} \cdot (k_{12} + k_{21} + k_{10} - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4 \cdot k_{21} \cdot k_{10}}) = 0,19687397$$

$$\alpha = k_{21} \cdot k_{10} / \beta = 6,34047603$$

$$t_{1/2J} = \ln 2 / \alpha = 0,109321 \text{ h}$$

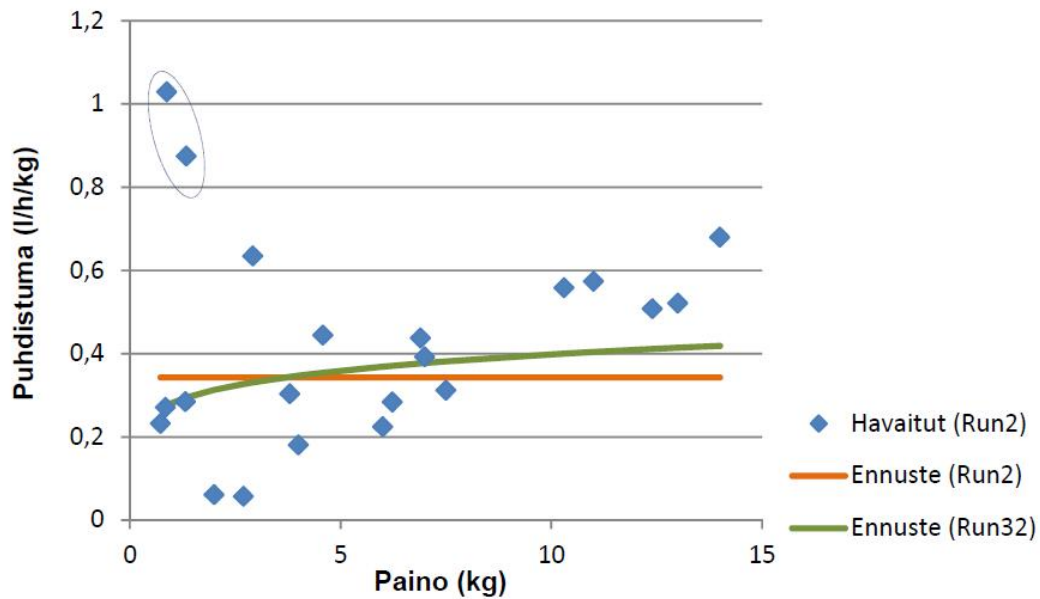
$$t_{1/2E} = \ln 2 / \beta = 3,520766 \text{ h}$$

Oksikodonin laskimonsisäisen kerta-annoksen jakautumisvaiheen puoliintumisajaksi ($t_{1/2J}$) saatiin noin 0,11 h ja eliminaatiovaiheen puoliintumisajaksi ($t_{1/2E}$) noin 3,5 h.

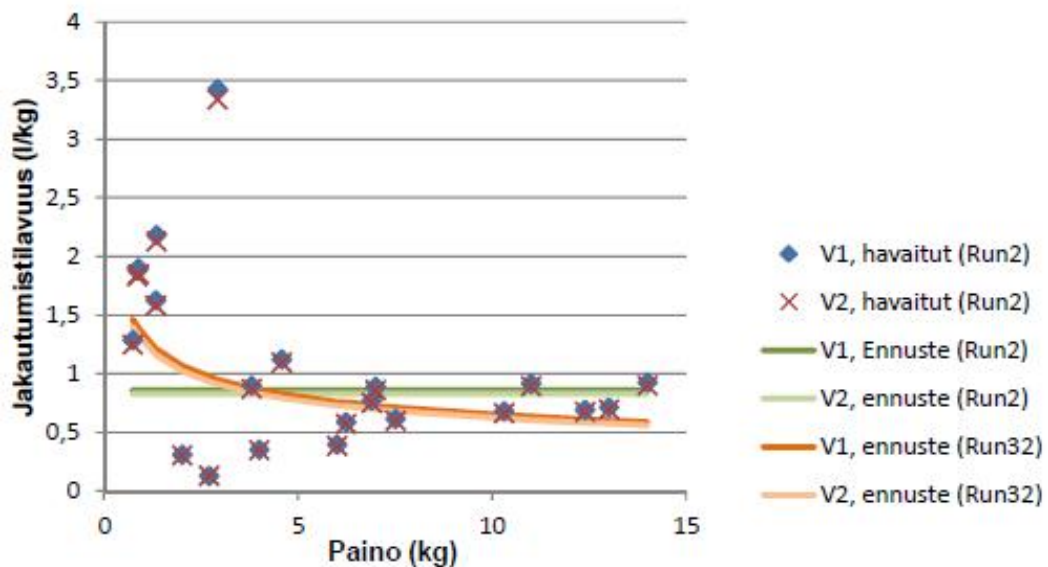
Kuvissa 4a ja 4b on esitetty painon mukaan skaalatut ennusteet mallista Run2 oksikodonin puhdistuman ja jakautumistilavuuksien kehittymiselle suhteessa painoon. Kuvissa on esitetty myös yksilöennusteiset parametrit sekä mallin Run32 ennusteet vertailun vuoksi. Kuvassa 4a voidaan nähdä kaksi muista selvästi poikkeavaa yksilöennusteista puhdistuma-arvoa (ympyröidyt pisteet). Nämä ovat yksilöennusteiset puhdistumat potilasnumeroilta 3 ja 5, jotka ovat sama potilas eri tutkimuskerroilla. Tämän potilaan osalta on esitetty oksikodonin päämetaboliittipitoisuudet plasmanäytteissä taulukossa 7.

Taulukko 7. Potilasnumeroiden 3 ja 5 plasmanäytteiden oksikodonin päämetaboliittien pitoisuudet. Jos pitoisuus on alle detektorirajan (metaboliitin suolamuotoa alle 0,05 ng/ml), merkitty - .

	Metaboliittipitoisuus (ng/ml) pot.nro 3 / pot.nro 5		
	Näyte1 (n. 34 min oksikodonin annosta)	Näyte2 (n. 12 h oksikodonin annosta)	Näyte3 (n. 24 h oksikodonin annosta)
Noroksikodoni	2,69 / 2,18	3,08 / 2,65	1,36 / 1,80
Oksimorfon	0,37 / -	- / -	- / -
Noroksimorfon	0,35 / 0,42	0,80 / 0,56	0,35 / 0,42



Kuva 4a. Yksilöennusteiset (pisteet) ja populaatioennusteiset (viivat) painon mukaan skaalatut puhdistumat suhteessa painoon. Yksilöennusteet perustuvat malliin Run2 ja empiirisiin Bayesin estimaatteihin. Ympyröidyt yksilöennusteet ovat potilasnumerojen 3 ja 5, jotka ovat sama potilas eri tutkimuskerroilla.



Kuva 4b. Yksilöennusteiset (pisteet) ja populaatioennusteiset painon mukaan skaalatut jakautumistilavuudet painon suhteen. Yksilöennusteet perustuvat malliin Run2 ja empiirisiin Bayesin estimaatteihin, joten ne ovat suuntaa-antavia.

4 POHDINTA

Kuvassa 2a on vertailtu mallien Run2 ja Run32 puhdistumaennustuksia tutkimuspotilaiden yksilöennusteisiin puhdistumiin. Kummatkin mallit näyttäisivät ennustavan puhdistuman kehittymistä yhtä hyvin alle 8 kg:n painoisilla lapsilla. η_{CL} -arvoilla havaittava (kuva 3b) nouseva suunta painavammilla lapsilla viittaa mallien Run2 ja Run32 aliarvioivan oksikodonin puhdistumaa isommilla lapsilla. Sama voidaan havaita myös kuvasta 2a, jossa yksilöennusteiset puhdistumat ovat isommilla lapsilla selvästi suuremmat kuin malliennusteet. Tämän perusteella oksikodonin puhdistuma kehittyisi lineaarisesti suhteessa painoon noin 8 kilogramman painoon asti. η -kuvaajien (kuva 3b) perusteella voitaisiin todeta, että pienemmillä lapsilla on enemmän yksilöidenvälistä vaihtelua sekä puhdistumassa että jakautumistilavuuksissa verrattuna isompiin lapsiin. Visuaalisesti arvioituna yksilöidenvälistä vaihtelua on huomattavasti enemmän alle 5-kiloisilla lapsilla kuin tätä painavammilla lapsilla.

Mallit Run2 ja Run32 eivät huomioi suoraan ikään liittyvää kehitymisprosessia, joten kummankaan mallin ei voida aukottomasti olettaa ennustavan oksikodonin puhdistumaa alle 2-vuotiailla lapsilla. Tässä NONMEM-analyysissä saatiin mallissa Run32 puhdistumaa kuvaavalle allometriselle voimayhtälölle (allometric power model) eksponentti 1,15 (RSE 0,15), joka poikkeaa yleisesti käytetystä metabolisten prosessien kehittymistä kuvaavan voimayhtälön eksponentista 0,75 (Anderson ja Holford 2008). Eksponentin 0,75 takia tätä voimayhtälöä kutsutaan allometriseksi $\frac{3}{4}$ -malliksi. Mallin Run32 mukaan oksikodonin puhdistuma kehittyisi jyrkemmin suhteessa painoon, kuin mitä olisi odotettavissa painoon perustuvan allometrisen $\frac{3}{4}$ -mallin perusteella. Myös Run2 olettaa hieman jyrkempää kehittymistä (eksponentti 1 > 0,75). Tämä johtuu todennäköisesti oksikodonin puhdistuman keskittymisestä maksaan, ja maksan metaboliaprosessien ja -entsyymien nopeasta kehitymisestä vastasyntyneillä ja imeväisillä. Metaboliaprosessien katsotaan kehittyvän iän suhteen (Edginton ym. 2006a, Johnson ym. 2006). Paino ja ikä kuitenkin korreloivat keskenään, joten näissäkin malleissa on mahdollista, että ikä vaikuttaa epäsuorasti painon kautta puhdistumaennustuksiin.

Kuvassa 4a on esitetty yksilöennusteiset puhdistumat skaalattuna yhteen kilogrammaan. Kuva on suuntaa-antava, koska yksilöennusteiset puhdistumat (mallista Run2) ovat niin sanottuja empiirisiä Bayesin estimaatteja ja riippuvat käytetystä mallista. Tämän kuvan perusteella voidaan kuitenkin havaita loivaa kasvavaa suuntaa oksikodonin painoon suhteutetussa puhdistumassa painon lisääntyessä. Kuten edellisessä kappaleessa todettiin, paino ja ikä korreloivat keskenään, joten kuvassa 4a havaittu trendi voi johtua painavampien potilaiden korkeammasta iästä. Tämän perusteella voitaisiin olettaa iän vaikuttavan osaltaan oksikodonin puhdistumaan. Tätä ei kuitenkaan pystytty osoittamaan tässä välialalyysissä, koska iän huomioiva malli (Run42) oli epäluotettava. Suuremmalla potilasjoukolla iän vaikutus voidaan ehkä osoittaa selvemmin.

NONMEM-malli (Run42), jossa painon lisäksi postmenstruaali-ikä (PMA) oletettiin vaikuttavan oksikodonin puhdistuman kehittymiseen, ei antanut luotettavia tuloksia tässä populaatiossa. PMA:n vaikutusta kuvaava sigmoidaalinen E_{\max} -yhtälö muuttaa puhdistuman kehittymiskuvaajaa kuvan 5 suuntaiseksi. Tutkimuksessa mukana olevalla populaatiolla on todennäköisesti todennettavissa korkeintaan lineaarinen riippuvuussuhde PMA:ään. Tutkimuksen ikäjakaumassa PMA:n ja puhdistuman välinen suhde tulee lineaariseksi, koska mallin Run42 PMA50-arvo (700 000 vrk) ja CL_{st} (8700 l/h) ajautuvat epärealistisen suuriksi. Mallin mukaan oksikodonin puhdistuma kasvaisi käytännössä koko eliniän ajan. Aiempien kliinisten tutkimusten mukaan oksikodonin puhdistuman on havaittu pienenevän iäkkäämmillä verrattuna nuoriin aikuisiin (Liukas ym. 2011, Kokki ym. 2012b). Näiden seikkojen perusteella malli Run42 on epäfysiologinen eikä sigmoidaalinen kehitysmalli sovi tässä tapauksessa kuvaamaan oksikodonin puhdistuman kehittymistä. Puhdistuman populaatioennusteet 1-vuotiaalle ja 10-kiloiselle lapselle olisivat mallin Run42 ja Välitälon työryhmän (2012) tulosten perusteella seuraavat:

Run42:

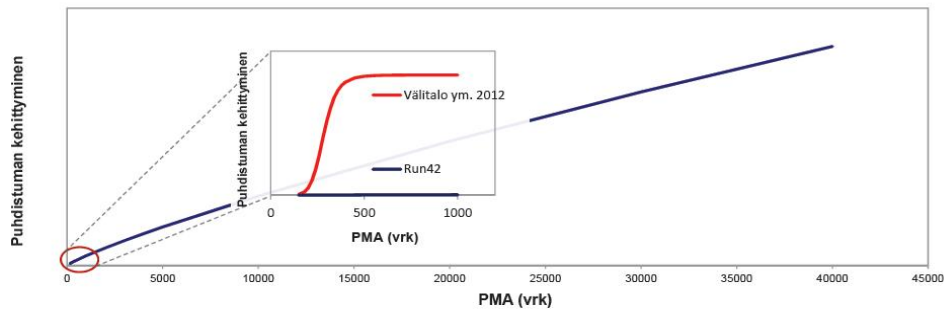
$$CL = 8700 \cdot (WT/70)^{0,75} \cdot PMA^{0,87} / (PMA^{0,87} + 700000^{0,87})$$

$$CL = 8700 \cdot (10/70)^{0,75} \cdot 645^{0,87} / (645^{0,87} + 700000^{0,87}) \approx 4,6 \text{ l/h}$$

Välitälo ym. 2012:

$$CL = 48,4 \cdot (WT/70)^{0,75} \cdot PMA^{7,8} / (PMA^{7,8} + 283^{7,8})$$

$$CL = 48,4 \cdot (10/70)^{0,75} \cdot 645^{7,8} / (645^{7,8} + 283^{7,8}) \approx 11,2$$



Kuva 5. Sigmoidaalinen E_{\max} -kuvaaja havaitun aineiston (sininen) ja alustavan tutkimuksen (punainen) mukaan. Kuvaajien yhtälö $CL_{\text{kehittyminen}} = PMA^{HE} / (PMA^{HE} + PMA50^{HE})$, jossa HE = Hill eksponentti ja $PMA50 = PMA$, jossa puolet täydestä puhdistumasta. Tämän tutkimuksen mallin Run42 mukaan $HE=0,87$ ja $PMA50=700000$, alustavan tutkimuksen (Välitalo ym. 2012) mukaan $HE=8$ ja $PMA50=283$. Run42 ennustaa puhdistuman kehittyvän lähes lineaarisesti koko eliniän ajan, kun taas Välitalo ym. 2012 ennustavat puhdistuman kehittyvän täysin, kun PMA on noin 500 vrk.

Fysiologisille tilavuuksille oletetaan allometrisen voimayhtälön eksponentiksi lukua 1 (Anderson ja Holford 2008). Tämä on yleistys tunnetusta fysiologiasta. Esimerkiksi aivojen koko on lapsilla suhteessa suurempi kuin aikuisilla eli allometrinen eksponentti aivojen koolle on alle 1. Kokonaisuutena eksponentin 1 on kuitenkin havaittu kuvaavan hyvin jakautumistilavuutta suhteessa painoon (Anderson ja Holford 2008). Voimayhtälön eksponentti 1 toteutuu mallissa Run2. Silmämääräisesti arvioiden mallin Run2 jakautumistilavuuksien populaatioennustukset sopivat hyvin yksilöennusteisiin koko tutkimuspotilaiden joukossa (kuva 2b). Jakautumistilavuudet kehittyisivät tämän mukaan lineaarisesti suhteessa painoon. Tällöin painoon suhteutetut jakautumistilavuudet pysyisivät samoina painon lisääntyessä (kuva 4b). Painoon suhteutetuissa yksilöennusteisissa jakautumistilavuuksissa voidaan havaita pientä suuntaa suurempiin painoon suhteutettuihin tilavuuksiin pienemmillä lapsilla. Jakautumistilavuuteen vaikuttaa muun muassa lääkkeen rasvaliukoisuus, jota kuvataan jakautumiskertoimen (lääkeaineen jakautuminen oktanoli- ja vesi-faaseihin) avulla. Oksikodonin jakautumiskerroin fysiologisessa pH:ssa ($\log D_{7.4}$) on $-0,15—0,2$ eli se ei ole selvästi rasvaliukoinen, muttei myöskään hyvin vesiliukoinen. Morfiini on oksikodonia hieman vesiliukoisempi ($\log D_{7.4} = -0,3—0,1$), ja sen jakautumistilavuuden on havaittu olevan vastasyntyneillä pienempi kuin vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla (Plummer ym. 1990, Pöyhiä 1994, Bouwmeester ym. 2004). Parasetamoli on puolestaan rasvaliukoisempi ($\log D_{7.4} = 0,27—0,75$), ja sen jakautumistilavuuden on ennustettu olevan suurempi vastasyntyneillä kuin aikuisilla (Anderson ym. 2002, Stein ym. 2011). Teoriassa lasten elimistön suuri vesitilavuus aiheuttaisi vesiliukoisemmille lääkkeille suuremmat jakautumistilavuudet, mutta rasvaliukoisilla lääkkeillä tilavuus on todennäköisesti suhteessa samanlainen kuin

aikuisilla (Alcorn ja McNamara 2003, Kearns ym. 2003, Anderson 2010). Näiden seikkojen perusteella on vaikea arvioida, onko oksikodonin painoon suhteutettu jakautumistilavuus suurempi nuorimmilla lapsilla verrattuna vanhempiin lapsiin tai aikuisiin. Oksikodonin kohtuullisen hyvältä vesiliukoisuudesta ja nuorten lasten suurista suhteellisista elimistön vesitilavuuksista johtuen oksikodonilla voi olla suurempi painoon suhteutettu jakautumistilavuus nuoremmilla lapsilla. Tästä saadaan todennäköisesti tarkempaa tietoa, kun potilaita on enemmän.

Oksikodonin eliminaatiovaiheen puoliintumisajaksi mallilla Run2 saatiin 3,5 h. Puhdistumaennuste tällä mallilla on tarkempi alle 8 kg:n painoisilla lapsilla kuin isommilla lapsilla ja jakautumistilavuusennusteet sopivat havaittuun aineistoon koko populaatiossa. Tämän perusteella voidaan sanoa, että laskettu eliminaation puoliintumisaika on kohtuullisen hyvä arvio pienemmillä (alle 8 kg:n painoisilla) lapsilla. Isommilla lapsilla puoliintumisaika on todennäköisesti lyhyempi johtuen suuremmasta puhdistumasta (kuvat 2a ja 4a). Kuvasta 1 nähdään selvästi hitaampi oksikodonin konsentraation lasku osalla keskosista (neljä ylintä punaista kuvaajaa) verrattuna vanhempiin lapsiin (mustat kuvaajat). Vertailun vuoksi laskettiin oksikodonin eliminaatiovaiheen puoliintumisaika potilaille numero 69 (paino 13 kg ja PNA noin 15 kk) ja numero 4 (paino 1,32 kg, keskonen, syntynyt raskausviikolla 27+1, PNA 27 vrk). Puoliintumisajat on laskettu yksilöennusteisten malliin Run2 ja empiirisiin Bayesin estimaatteihin perustuvien parametrien avulla. Eliminaatiovaiheen puoliintumisaika potilaalla numero 69 oli noin 2 h ja potilaalla numero 4 noin 8 h. Aikuisella oksikodonin eliminaatiovaiheen puoliintumisaika laskimonsisäisen annon jälkeen on 2—3 h (Kokki ym. 2012a). Tämä vastaa potilaan numero 69 eliminaatiovaiheen puoliintumisaikaa. Potilaan numero 4 eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on sen sijaan moninkertainen verrattuna aikuiseen. Mallin Run2 mukainen oksikodonin eliminaatiovaiheen puoliintumisaika 3,5 h on hieman pidempi verrattuna aikuisen puoliintumisaikaan. Tässä analyysissä tutkimusjoukko painottui isompiin ja vanhempiin lapsiin (keskimääräinen paino 5,7 kg ja PNA 5,5 kk), joten voidaan sanoa puoliintumisajan 3,5 h kuvaavan oksikodonin eliminaatiovaiheen puoliintumisaikaa jo hieman vanhemmilla imeväisillä. Oksikodonin eliminaatio voi olla huomattavasti hitaampaa keskosilla verrattuna aikuisiin tai nuoriin lapsiin. Tämä oli odotettavaa, koska tärkeimpien oksikodonin

metaboliaan osallistuvien CYP-entsyymien (CYP3A4 ja CYP2D6) määrä ja toiminta ovat sikiökaudella ja vastasyntyneellä vähäiset verrattuna aikuiseen. Näiden entsyymien määrä ja toiminta kasvavat voimakkaasti ensimmäisten elinkuukausien aikana (katso Kirjallisen osan kappale 2.3).

Yksi potilas osallistui tutkimukseen kaksi kertaa tutkimuksen aikana (potilasnumerot 3 ja 5). Tällä potilaalla havaittiin selvästi muita potilaita suuremmat painoon suhteutetut puhdistumat (kuva 4a). Tämä voi johtua esimerkiksi geneettisistä tekijöistä. Tällä potilaalla oksikodoni ei näyttäisi metaboloituvan juurikaan oksimorfoniksi (taulukko 7), joten suurempi puhdistuma ei todennäköisesti johdu nopeasta CYP2D6-metaboliasta. Oksikodoni metaboloituu tällä potilaalla pääasiassa noroksikodoniksi todennäköisesti CYP3A-välitteisesti. Muihin potilaisiin verrattuna tällä yksilöllä noroksikodonipitoisuudet olivat samantyyppiset kuin muilla keskosilla, mutta pienemmät kuin vanhemmilla lapsilla. Oksimorfonipitoisuudet olivat pienempiä: lähes kaikilla muilla potilailla oli vähintään kahdessa näytteessä havaittuja pitoisuuksia. Noroksimorfonipitoisuudet olivat suurempia kuin muilla keskosilla, mutta pienempiä kuin vanhemmilla lapsilla. Mielenkiintoista on, että toisella tutkimuskerralla (potilasnumero 5) havaittu painoon suhteutettu puhdistuma (kuva 4a) on hieman pienempi kuin ensimmäisellä kerralla (potilasnumero 3) havaittu. Tämän mukaan oksikodonin puhdistuma hidastuisi tällä potilaalla iän ja/tai kasvun myötä. Toisella tutkimuskerralla havaitut noroksikodonipitoisuudet olivat pienemmät kuin ensimmäisellä kerralla havaitut, mikä viittaisi vähäisempään CYP3A-välitteiseen metaboliaan. Lisäksi tämä potilas on ainoa, jolla viimeisissä näytteissä ei enää havaittu oksikodonia (taulukko 5 ja kuvassa 1 alimmat punaiset kuvaajat). Tämä voisi johtua esimerkiksi CYP3A7:n suuresta määrästä tällä yksilöllä ja tämän entsyymin osallistumisesta oksikodonin metaboliaan. CYP3A7:ää esiintyy eniten sikiökaudella ja juuri syntymän jälkeen. Entsyymin määrä vähenee iän myötä, mikä selittäisi pienemmän puhdistuman toisella tutkimuskerralla.

Potilaalla numero 23 havaittiin muita potilaita huomattavasti korkeampia (viisinkertaisia) plasman oksikodonipitoisuuksia. Yhdessä aikaisemmassa oksikodonin farmakokinetiikkaa lapsilla käsittelevistä tutkimuksista on havaittu yhdellä potilaalla vastaavia oksikodonipitoisuuksia (Oikkola ym. 1994). Tosin

artikkelissa ei mainita, saatiinko nämä pitoisuudet potilaalta, jolle annosteltiin epähuomiossa viisinkertainen (0,5 mg/kg) annos oksikodonihydrokloridia. Tässä tutkimuksessa ei havaittu poikkeamia annostelussa. Muiden potilaiden osalta oksikodonin huippupitoisuudet vastaavat aiempia tutkimuksia.

Tutkimuksessa otettavat näytemäärät ovat riittävät. Puolen millilitran verinäytteestä saadaan kaksi rinnakkaista plasmanäytettä. Juurikaan suurempia verimääriä ei voida ottaa. Verinäytteiden määrä tutkimuksen aikana ei saisi ylittää 3 %:ia keskosien ja vastasyntyneen kokonaisverimäärästä, joka on 80—90 ml/kg (European Commission 2008). Tähän on huomioitava tutkimusnäytteiden lisäksi muut lapsesta otettavat verinäytteet. Yhden kilogramman painoiselta keskoselta voidaan ottaa tutkimuksen aikana $80 \text{ ml} \cdot 0,03 = 2,4 \text{ ml}$ verta, ja tämän tutkimuksen näytemäärä $3 \cdot 0,5 \text{ ml} = 1,5 \text{ ml}$ vuorokauden aikana jättää varaa vielä rutiiniverinäytteillekin. Vastaavasti täysiaikaisesta vastasyntyneestä (paino 3,5 kg) voidaan ottaa $3,5 \cdot 80 \text{ ml} \cdot 0,03 = 8,4 \text{ ml}$ verta. Tämän tutkimuksen puitteissa verinäytteitä otettiin yhteensä 6 ml noin 10 tunnin aikana. Näytteiden ottoajat ovat hyvät. Niiden perusteella voidaan nähdä oksikodonin pitoisuuskuvaajissa (kuva 1) sekä jakautumisvaihe että eliminaatiovaihe täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja tätä vanhemmilla. Keskosilla jakautumisvaihetta ei nähdä johtuen ensimmäisen näytteen myöhäisestä ajankohdasta (34 minuuttia lääkkeenannosta). Jos jatkossa kuitenkin halutaan myös keskosilta saada jakautumisvaihe, voitaisiin ottaa näytteet esimerkiksi aikoina 2 min, 34 min ja 24 h oksikodonin annon jälkeen. Tähänastisten oksikodonipitoisuuskuvaajien (kuva 1) perusteella eliminaatiovaihe saataisiin kuvattua keskosilla kahdella näytteellä lähes yhtä hyvin kuin kolmella. Toisaalta joiltain potilailta ei välttämättä saataisi kunnollista kuvaa eliminaatiovaiheesta, jos 24 tunnin näytteessä ei enää ole oksikodonia.

Tämän välianalyysin perusteella tutkimukseen tarvitaan vielä lisää potilaita, jotta pystytään tarkemmin ennustamaan oksikodonin puhdistumaa keskosilla, täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja imeväisillä. Oletusarvoisesti myös PMA vaikuttaa oksikodonin puhdistuman kehittymiseen, joten iän huomioiminen parantaisi puhdistuman kehityksen ennustamista. Tämä pystytään toivottavasti osoittamaan suuremmalla potilasjoukolla.

Lähdeluettelo:

Aaron L ja Ogungbenro K: Optimal design of pharmacokinetic studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 106(3):250—255, 2010. DOI:10.1111/j.1742-7843.2009.00533.x

Allegaert K, Anderson BJ, Verbesselt R, Debeer A, de Hoon J, Devlieger H, Van Den Anker JN ja Tibboel D: Tramadol disposition in the very young: an attempt to assess in vivo cytochrome P-450 2D6 activity. *British Journal of Anaesthesia* 95(2):231—9, 2005. DOI:10.1093/bja/aei170

Allegaert K, Veyckemans F ja Tibboel D: Clinical practice: analgesia in neonates. *Eur J Pediatr* 168(7):765—770, 2009. DOI 10.1007/s00431-009-0932-1

Allegaert K, Rochette A ja Veyckemans F: Developmental pharmacology of tramadol during infancy: ontogeny, pharmacogenetics and elimination clearance. *Paediatr Anaesth* 21(3):266—73, 2011. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03389.x

Allegaert K, van Schaik RHN, Vermeersch S, Verbesselt R, Cossey V, Vanhole C, van Fessem M, de Hoon J ja van den Anker JN: Postmenstrual Age and CYP2D6 Polymorphisms Determine Tramadol O-demethylation in Critically Ill Neonates and Infants. *Pediatric Research* 63(6):674—679, 2008. DOI:10.1203/PDR.0b013e31816ff712

Al Za'ab M, Lanner A, Xiaonian X, Donovan T ja Charles B: Application of Routine Monitoring Data for Determination of the Population Pharmacokinetics and Enteral Bioavailability of Phenytoin in Neonates and Infants With Seizures. *Ther Drug Monit* 28(6):793—799, 2006. DOI:10.1097/01.ftd.0000249948.95749.f3

American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Alternative Routes of Drug Administration – Advantages and Disadvantages. *Pediatrics* 100(1):143—152, 1997

Anderson GD: Developmental Pharmacokinetics. *Semin Pediatr Neurol* 17(4):208—213, 2010. DOI: 10.1016/j.spen.2010.10.002

Anderson BJ, Allegaert K ja Holford NHG: Population clinical pharmacology of children: general principles. *Eur J Pediatr* 165(11):741—746, 2006. DOI 10.1007/s00431-006-0188-y

Anderson BJ ja Holford NHG: Mechanism-Based Concepts of Size and Maturity in Pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48:303—32, 2008. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094708

Anderson BJ ja Holford NHG: Tips and traps analyzing pediatric PK data. *Paediatr Anaesth* 21(3):222—237, 2011. DOI:10.1111/j.1460-9592.2011.03536.x

Anderson BJ ja Larsson P: A maturation model for midazolam clearance. *Pediatr Anesth* 21(3):302—308, 2010. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03364.x

Anderson BJ, van Lingen RA, Hansen TG, Lin Y-C ja Holford NHG: Acetaminophen Developmental Pharmacokinetics in Premature Neonates and Infants - A Pooled Population Analysis. *Anesthesiology* 96(6):1336—1345, 2002

Alcorn J ja MacNamara PJ: Ontogeny of Hepatic and Renal Systemic Clearance Pathways in Infants, Part I. *Clin Pharmacokinet* 41(12):959—998, 2002a

Alcorn J ja MacNamara PJ: Ontogeny of Hepatic and Renal Systemic Clearance Pathways in Infants, Part II. *Clin Pharmacokinet* 41(13):1077—1094, 2002b

Alcorn J ja MacNamara PJ: Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev* 55(5):667—86, 2003. DOI:10.1016/S0169-409X(03)00030-9

Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM ja van den Anker JN: Guidelines on Paediatric Dosing on the Basis of Developmental Physiology and Pharmacokinetic Considerations. *Clin Pharmacokinet* 45(11):1077—1097, 2006. DOI:0312-5963/06/0011-1077

Beal S, Sheiner LB, Boeckmann A ja Bauer RJ: NONMEM User's Guides. (1989—2009), Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA, 2009

Birmingham PK, Tobin MJ, Fisher DM, Henthorn TK, Hall SC ja Côté CJ: Initial and Subsequent Dosing of Rectal Acetaminophen in Children. *Anesthesiology* 94(3):385—389, 2001

Blake MJ, Gaedigk A, Pearce RE, Bomgaars LR, Christensen ML, Stowe C, James LP, Wilson JT, Kearns GL ja Leeder JS: Ontogeny of Dextromethorphan O- and N-demethylation in the First Year of Life. *Clin Pharmacol Ther* 81(4):510—516, 2007. DOI:10.1038/sj.clpt.6100101

Björkman S: Prediction of drug disposition in infants and children by means of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling: theophylline and midazolam as model drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology* 59(6):691—704, 2004 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02225.x

Bouwmeester NJ, Anderson BJ, Tibboel D ja Holford NHG: Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children. *Br J Anaesth* 92(2):208—217, 2004. DOI:10.1093/bja/ae042

Burtin P, Jacqz-Aigrain E, Girard P, Lenclen R, Magny J-F, Betremieux P, MD, Tehiry C, Desplanques L ja Mussat P: Population pharmacokinetics of midazolam in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 56:615—25, 1994

Cella M, Knibbe C, Danhof M ja Pasqua OD: What is the right dose for children? *British Journal of Clinical Pharmacology* 70(4):597—603, 2009. DOI:10.1111/j.1365-2125.2009.03591.x

Chen N, Aleksa K, Woodland C, Rieder M ja Koren G: Ontogeny of drug elimination by the human kidney. *Pediatr Nephrol* 21(2):160—168, 2006. DOI:10.1007/s00467-005-2105-4

Cresteil T: Onset of xenobiotic metabolism in children: Toxicological implications. *Food Additives and Contaminants* 15(Suppl):45—51, 1998. DOI:10.1080/02652039809374614

Daly AK: Significance of the Minor Cytochrome P450 3A Isoforms. *Clin Pharmacokinet* 45(1):13—31, 2006

Dasgupta A: Challenges in Therapeutic Drug Monitoring of Digoxin and other Anti-Arrhythmic Drugs. *Kirjassa: Therapeutic Drug Monitoring – Newer Drugs and Biomarkers*, 1. painos, s. 219—424. Toim. Dasgupta A. Elsevier Inc, USA, 2012

Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny JF ja Dehan M: Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 85(1):F36—F41, 2001. DOI:10.1136/fn.85.1.F36

de Wildt SN, Kearns GL, Hop WCJ, Murry DJ, Abdel-Rahman SM ja van den Anker JN: Pharmacokinetics and metabolism of intravenous midazolam in preterm infants. *Clin Pharmacol Ther* 70(6):525—531, 2001. DOI:10.1016/S0009-9236(01)15882-0

de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS ja van den Anker JN: Cytochrome P450 3A Ontogeny and Drug Disposition. *Clin Pharmacokinet* 37(6):485—505, 1999

Edginton AN, Schmitt W, Voith B ja Willmann S: A mechanistic approach for the scaling of clearance in children. *Clin Pharmacokinet* 45(7):683—704, 2006a

Edginton AN, Schmitt W ja Willmann S: Development and Evaluation of a Generic Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Children. *Clin Pharmacokinet* 45(10):1013—1034, 2006b

El-Tahtawy A, Kokki H ja Reidenberg B: Population Pharmacokinetics of Oxycodone in Children 6 Months to 7 Years Old. *J Clin Pharmacol* 46(4):433—442, 2006. DOI: 10.1177/0091270006286433

European Commission: Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population, 2008. Saatavilla internetistä: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf

Gabrielson J ja Weiner D: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications. 3. painos, s. 80—82. Kristianstads Boktryckeri AB, Ruotsi 2000

Gene –tietokanta: CYP3A cytochrome P450, family 3, subfamily A [Homo sapiens]. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, päivitetty 20.4.2012. Haettu internetistä 10.5.2012: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1574>

Ginsberg G, Hattis D, Russ A ja Sonawane B: Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling of Caffeine and Theophylline in Neonates and Adults: Implications for Assessing Children's Risks from Environmental Agents. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues 67(4):297—329, 2004. DOI: 10.1080/15287390490273550

Grönlund J, Saari TI, Hagelberg NM, Neuvonen PJ, Laine K ja Olkkola KT: Effect of Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes 2D6 and 3A4 on the Pharmacokinetics of Intravenous Oxycodone. Clin Drug Investig 31(3):143—153, 2011. DOI:10.2165/11539950-000000000-00000

Hadelberg N ja Pertovaara A: Opioidit. Kirjassa: Farmakologia ja toksikologia, 7. painos, s. 343—362. Toim. Koulu M ja Tuomisto J. Medicina, Jyväskylä, 2007

Hahn TW, Henneberg SW, Holm-Knudsen RJ, Eriksen K, Rasmussen SN ja Rasmussen M: Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children. Br J Anaesth 85(4):512—519, 2000

Hansen TG, O'Brien K, Morton NS, Rasmussen SN: Plasma paracetamol concentrations and pharmacokinetics following rectal administration in neonates and young infants. Acta Anaesthesiol Scand 43(8):855—859, 1999

Hayton WL: Maturation and Growth of Renal Function: Dosing Renally Cleared Drugs in Children. AAPS PharmSci 2(1):E3, 2000

Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E: Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. Clin Pharmacol Ther 64(6):603—611, 1998. DOI:10.1016/S0009-9236(98)90051-0

Hiller A, Meretoja O, Korpela R, Piiparinen S ja Taivainen T: Lasten postoperatiivisen kivun hoito. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 122(21):2636—2642, 2006

Hines RN: Ontogeny of Human Hepatic Cytochromes P450. J Biochem Molecular Toxicology 21(4):169—175, 2007. DOI 10:1002/jbt.20179

Hoppu K ja Kallio J: Lääkehoidon erityispiirteet lapsilla. Kirjassa Kliininen Farmakologia ja Lääkehoito, 2. painos, s. 95—103. Toim. Neuvonen PJ, Backman JT, Himberg J-J, Huupponen R, Keränen T ja Kivistö KT. Kandidaattikustannus Oy, Helsinki, 2011

Huang NN ja High RH: Comparison of serum levels following the administration of oral and parenteral preparations of penicillin to infants and children of various age groups. J Pediatr 42(6):657—668, 1953

Hudson-Barr D, Capper-Michel B, Lambert S, Palermo TM, Morbeto K ja Lombardo S: Validation of the Pain Assessment in Neonates (PAIN) scale with the Neonatal Infant Pain Scale (NIPS). Neonatal Netw 21(6):15—21, 2002

Huupponen R ja Raunio H: Farmakokinetiikka. Kirjassa Farmakologia ja toksikologia, 7. painos, s. 67—85. Toim. Koulu M ja Tuomisto J. Medicina, Jyväskylä 2007

Jantzen JP, Tzanova I, Witton PK ja Klein AM: Rectal ph in children. *Can J Anaesth* 36(6):665—667, 1989. DOI:10.1007/BF03005418

Ji P, Wang Y, Li Z, Doddapaneni S, Hertz S, Furness S ja Sahajwalla CG: Regulatory Review of Acetaminophen Clinical Pharmacology in Young Pediatric Patients. *J Pharm Sci* 101(12):4383—4389, 2012. DOI 10.1002/jps.23331

Johnson TN, Rostami-Hodjegan A ja Tucker GT: Prediction of the Clearance of Eleven Drugs and Associated Variability in Neonates, Infants and Children. *Clin Pharmacokinet* 45(9):931—956, 2006

Johnson TN, Tucker GT ja Rostami-Hodjegan A: Development of CYP2D6 and CYP3A4 in the First Year of Life. *Clin Pharmacol Ther* 83(5):670—671, 2008. DOI:10.1038/sj.clpt.6100327

Johnsrud EK, Koukouritaki SB, Divakaran K, Brunengraber LL, Hines RN ja McCarver DG: Human Hepatic CYP2E1 Expression during Development. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 307(1):402—407, 2003.

Jonsson EN ja Karlsson MO: Xpose--an S-PLUS based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 58(1):51—64.

Kalso E: Oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 29(5 Suppl):47—56, 2005. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2005.01.010

Kaye JL: Review of Paediatric Gastrointestinal Physiology Data Relevant to Oral Drug Delivery. *Int J Clin Pharm* 33:20—24, 2011. DOI 10.1007/s11096-010-9455-0

Kearns G.L, Alander A.W, Leeder J.S: Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. *N Engl J Med* 349(12):1157—1167, 2003. DOI:10.1056/NEJMra035092

Kokki H, Karvinen M ja Suhonen P: Pharmacokinetics of Intravenous and Rectal Ketoprofen in Young Children. *Clin Pharmacokinet* 42(4):373—379, 2003

Kokki H, Kokki M ja Sjövall Sari: Oxycodone for the treatment of postoperative pain. *Expert Opin Pharmacother* 13(7):1045—1058, 2012a. DOI:10.1517/14656566.2012.677823

Kokki H, Räsänen I, Lasalmi M, Lehtola S, Ranta V-P, Vanamo K ja Ojanperä I: Comparison of Oxycodone Pharmacokinetics after Buccal and Sublingual Administration in Children. *Clin Pharmacokinet* 45(7):745—754, 2006

Kokki H, Räsänen I, Reinikainen M, Suhonen P, Vanamo K ja Ojanperä I: Pharmacokinetics of Oxycodone After Intravenous, Buccal, Intramuscular and Gastric Administration in Children. *Clin Pharmacokinet* 43(9):613—622, 2004

Kokki H, Tuomilehto H ja Karvinen M: Pharmacokinetics of ketoprofen following oral and intramuscular administration in young children. *Eur J Clin Pharmacol* 57(9):643—647, 2001. DOI:10.1007/s002280100339

Kokki H, Tuomilehto ja Tuovinen K: Pain management after adenoidectomy with ketoprofen: comparison of rectal and intravenous routes. *Br J Anaesth* 85(6):836—840, 2000

Kokki M, Väitalo P, Räsänen I, Aaltomaa S, Ojanperä I, Eskelinen M ja Kokki H: Absorption of different oral dosage forms of oxycodone in the elderly: a cross-over clinical trial in patients undergoing cystoscopy. *Eur J Clin Pharmacol* 68(10):1357—1363, 2012b. DOI:10.1007/s00228-012-1267-9

Korjamo T, Tolonen A, Ranta V-P, Turpeinen M ja Kokki H: Metabolism of oxycodone in human hepatocytes from different age groups and prediction of hepatic plasma clearance. *Front Pharmacol* 2:87, 2012. DOI: 10.3389/fphar.2011.00087

Kummer O, Hammann F, Moser C, Schaller O, Drewe J ja Krähenbühl S: Effect of the inhibition of CYP3A4 or CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol* 67(1):63—71, 2011. DOI 10.1007/s00228-010-0893-3

Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G ja Cresteil T: Expression of CYP3A in the human liver--evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem* 247(2):625—634, 1997

Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen L-Y, Shen DD: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: Role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 79(5):461—479, 2006. DOI:10.1016/j.clpt.2006.01.009

Lalovic B, Phillips B, Risler LL, Howald W ja Shen DD: Quantitative contribution of CYP2D6 and CYP3A to oxycodone metabolism in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metab Dispos* 32(4):447—454, 2004. DOI:10.1124/dmd.32.4.447

Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB ja Dulberg C: The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* 12(6):59—66, 1993

Leeder JS, Gaedigk R, Marcucci KA, Gaedigk A, Vyhldal CA, Schindel BP ja Pearce RE: Variability of CYP3A7 Expression in Human Fetal Liver. *J Pharmacol Exp Ther* 314(2):626—635, 2005. DOI:10.1124/jpet.105.086504

Lejarraga H: Growth in Infancy and Childhood: A Pediatric Approach. Kirjassa Human Growth and Development, s. 21—44. Toim. Cameron N. Elsevier Science, USA, 2002

Lindsay L, Dopkin JF, Wang TC, Butler VP, Saha JR ja Lindenbaum J: Digoxin inactivation by the gut flora in infancy and childhood. *Pediatrics* 79(4):544—548, 1987

Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T ja Kokki H: Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 34(3):277—287, 2009. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2008.01005.x

Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R, Virolainen P, Neuvonen M, Neuvonen PJ ja Olkkola KT: Elimination of Intravenous Oxycodone in the Elderly: A Pharmacokinetic Study in Postoperative Orthopaedic Patients of Different Age Groups. *Drugs Aging* 28(1):41—50, 2011

Lääketietoa ammattilaisille: Lääkeaineita, Fenoksimetyylipenisilliini, v-penisilliini. 1.—2. painos, s. 436. Toim. Koskinen T, Puirava A, Salimäki J, Puirava P ja Ojala R. Sanoma Pro Oy, Helsinki 2012

Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, Reder RF ja Stanski DR: Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. *Br J Clin Pharmacol* 42(6):747—756, 1996

Marvola M, Urtti A ja Mönkkönen J: Biofarmasia ja farmakokinetiikka. Farmasian opiskelijayhdistys Fortis ry, Helsinki 1999

Mathews HML, Carson IW, Lyons SM, Orr IA, Collier PS, Howard PJ ja Dundee JW: A pharmacokinetic study of midazolam in paediatric patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 61(3):302—307, 1988

Mazoit JX ja Dalens BJ: Pharmacokinetics of Local Anaesthetics in Infants and Children. *Clin Pharmacokinet* 43(1):17—32, 2004

Mudd S: Intranasal Fentanyl for Pain Management in Children: A Systematic Review of the Literature. *Pediatr Health Care* 25(5):316—322, 2011. DOI:10.1016/j.pedhc.2010.04.011

Mönkkönen J: Lääkemuodot ja antoreitit. Kirjassa Farmakologia ja toksikologia, 7. painos, s. 105—112. Toim. Koulumäki M ja Tuomisto J. Medicina, Jyväskylä 2007

Niemi M: Farmakokineettiset yksilövaihtelut. Kirjassa Kliininen farmakologia ja lääkehoito, 2. painos, s. 67—74. Toim. Neuvonen PJ, Backman JT, Himberg J-J, Huupponen R, Keränen T ja Kivistö KT. Kandidaattikustannus Oy, Helsinki, 2011

Olkkola KT, Hamunen K, Seppälä T ja Maunuksela E-L: Pharmacokinetics and ventilatory effects of intravenous oxycodone in postoperative children. *Br J Clin Pharmacol* 38(1):71—76, 1994

Pandolfini C ja Bonati M: A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 164(9): 552—558, 2005. DOI 10.1007/s00431-005-1698-8

Payne K, Mattheyse FJ, Liedenbergh D, Dawes T. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 37(3):267—272, 1989

Plummer JL, Cmielewski PL, Reynolds GF, Gourlay GK, Cherry DA: Influence of polarity on dose-response relationships of intrathecal opioids in rats. *Pain* 40(3):339—347, 1990

Pokela M-L, Anttila E, Seppälä ja Olkkola KT: Marked variation in oxycodone pharmacokinetics in infants. *Paediatr Anaesth* 15(7):560—565, 2005. DOI:10.1111/j.1460-9592.2005.01571.x

Prins AS, van Dijk M, van Leeuwen P, Searle S, Anderson BJ, Tibboel D ja Mathot RAA: Pharmacokinetics and analgesic effects of intravenous propacetamol vs rectal paracetamol in children after major craniofacial surgery. *Pediatric Anesthesia* 18(7):582—592, 2008. DOI:10.1111/j.1460-9592.2008.02619.x

Pöyhiä R: Oxycodone - Physicochemical properties, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use. Väitöskirja, Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, Helsinki 1994

Queckenberg C ja Fuhr U: Influence of posture on pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 65(2):109—119, 2009. DOI 10.1007/s00228-008-0579-2

Raunio H ja Huupponen R: Vierasainemetabolia. Kirjassa Farmakologia ja toksikologia, 7. painos, s. 87—97. Toim. Koulu M ja Tuomisto J. Medicina, Jyväskylä 2007

R Development Core Team: R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, 2008. saatavilla internetistä: <http://www.R-project.org>.

Reed MD, Rodarte A, Blumer JL, Khoo KC, Akbari B, Pou S, Pharmd ja Kearns GL: The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral. *J Clin Pharmacol* 41(12):1359—1369, 2001

Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, Cole M, Chatelut E, Grubb A, Veal GJ, Keir MJ ja Holford NH: Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol* 24(1):67—76, 2009. DOI:10.1007/s00467-008-0997-5

Saari TI, Grönlund J, Hadelberg NM, Neuvonen M, Laine K, Neuvonen PJ ja Olkkola KT: Effects of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenously and orally administered oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol* 66(4):387—397, 2010. DOI:10.1007/s00228-009-0775-8

Sadiq MW, Boström E, Keizer R, Björkman S ja Hammarlund-Udenaes M: Oxymorphone PKPD relationship and blood-brain barrier transport studied with microdialysis. Abstracts of the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe. PAGE, 2012

Samer CF, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, EapCB, Rebsamen MC, Rossier MF, Hochstrasser D, Dayer P ja Desmeules JA: Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol* 160(4):919—930, 2010. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00709.x

Silverio J ja Poole JW: Serum concentrations of ampicillin in newborn infants after oral administration. *Pediatrics* 51(3):578—580, 1973

Sloan P: Review of oral oxymorphone in the management of pain. *Ther Clin Risk Manag* 4(4):777—787, 2008

Stein PC, di Cagno M ja Bauer-Brandl A: A Novel Method for the Investigation of Liquid/Liquid Distribution Coefficients and Interface Permeabilities Applied to the Water-Octanol-Drug System. *Pharm Res* 28(9):2140—2146, 2011. DOI 10.1007/s11095-011-0441-6

Stevens JC, Hines RN, Gu C, Koukouritaki SB, Manro JR, Tandler PJ ja Zaya MJ: Developmental Expression of the Major Human Hepatic CYP3A Enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 307(2):573—582, 2003. DOI:10.1124/jpet.103.054841

Stevens JC, Marsh SA, Zaya MJ, Regina KJ, Divakaran K, Le M ja Hines RN: Developmental Changes in Human Liver CYP2D6 Expression. *Drug Metab Dispos* 36(8):1587—1593, 2008. DOI:10.1124/dmd.108.021873

Takala A, Kaasalainen V, Seppälä T, Kalso E ja Olkkola KT: Pharmacokinetic comparison of intravenous and intranasal administration of oxycodone. *Acta Anaesthesiol* 41(2):309—312, 1997

Tanaka E: In vivo age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans. *Journal Of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 23(4):247—255, 1998

Tateishi T, Nakura H, Asoh M, Watanabe M, Tanaka M, Kumai T, Takashimaz S, Imaoka S, Funae Y, Yabusaki Y, Karnataki T ja Kobayashi S: A Comparison of Hepatic Cytochrome P450 Protein Expression Between Infancy and Postinfancy. *Life Sciences* 61(26):2567—2574, 1997

Tetelbaum M, Finkelstein Y, Nava-Ocampo AA ja Koren G: Back to Basics: Understanding Drugs in Children: Pharmacokinetic Maturation. *Pediatrics in Review* 26(9):321—328, 2005. DOI: 10.1542/pir.26-9-321

Tod M, Jullien V ja Pons G: Facilitation of drug evaluation in children by population methods and modelling. *Clin Pharmacokinet* 47(4):231—243, 2008

Treluyer J-M, Jacqz-Aigrain E, Alvarez F ja Cresteil T: Expression of CYP2D6 in developing human liver. *Eur J Biochem* 202(2):583—588, 1991

Twycross A: Why Managing Pain in Children Matters? Kirjassa *Managing Pain in Children: A Clinical Guide*. Toim. Twycross A, Dowden S, Bruce L. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, USA, 2009

Vieira I, Sonnier M ja Cresteil T: Developmental expression of CYP2E1 in the human liver. Hypermethylation control of gene expression during the neonatal period. *Eur J Biochem* 238(2):476—483, 1996

Välitalo P, Olkkola K, Kokki M, Kokki H, Ranta V-P ja Hooker A: Optimal design for a population pharmacokinetic study of oxycodone in preterm neonates, neonates and infants. Abstracts of the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe (PAGE), Abstr 2313, 2012

Wallin A, Jalling B ja Boréus L: Plasma concentrations of phenobarbital in the neonate during prophylaxis for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 85(3):392—397, 1974

Wolfe TR ja Braude DA: Intranasal Medication Delivery for Children: A Brief Review and Update. *Pediatrics* 126(3):532—537, 2010. DOI:10.1542/peds.2010-0616

Zhao L ja Pickering G: Paracetamol metabolism and related genetic differences. *Drug Metab Rev* 43(1):41—52, 2011. DOI:10.3109/03602532.2010.527984

Oksikodonin farmakokinetiikka keskosilla ja imeväisikäisillä
Kokki-Välitalo-Pitkänen-Kokki-Koivunen-Sankilampi-Olkkola-Ranta

KUOPION YLIOPISTOLLINEN SAIRAALA
ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

2.2.2012

TUTKIMUSSUUNNITELMA:

**OKSIKODONIN FARMAKOKINETIIKKA KESKOSILLA JA
IMEVÄISIKÄISILLÄ**

Tutkimussuunnitelman versio 2

Tutkimuksen nimilyhenne: Oksi-neo-infant

Sponsor's Protocol Code Number: 2011-11-11

Tukija: 306/06.00.00/2011 per 23.12.2011

Eettinen toimikunta: 6/ /2012 per 24.1.2012

Fimea: KLnro 6//2012

Tutkimustunnus:

EVO-koodi:

EudraCT: 2011-005612-28

Toimeksiantaja ja vastaava tutkija:

Hannu Kokki, professori, ylilääkäri, Anestesia ja leikkaustoiminta palveluyksikkö, KYS,
Anestesiologian ja tehohoidon klinikka, ISY

Avustavat tutkijat:

Pyry Välitalo, proviisori, jatko-opiskelija, Farmasian laitos, ISY

Hanna Pitkänen, farmaseutti, Farmasian laitos, ISY

Merja Kokki LT, erikoislääkäri, Anestesia ja leikkaustoiminta palveluyksikkö, KYS,
Anestesiologian ja tehohoidon klinikka, ISY

Mari Koivunen, LL, erikoistuva lääkäri, Kirurgian klinikka, KYS

Ulla Sankilampi, dos, erikoislääkäri, Lastentautien klinikka, KYS, ISY

Klaus Olkkola, professori, ylilääkäri, anestesiologia ja tehohoito, TYKS, TY

Veli-Pekka Ranta, FaT, Farmasian laitos, ISY

Taustaa:

Oksikodoni on pääasiassa keskushermostossa vaikuttava, vahva, opioideihin kuuluva, puolisynteettinen kipulääke. Oksikodoni on ollut kliinisessä käytössä vuodesta 1917 ja se on Suomessa eniten käytetty opioidi leikkauksenjälkeisen kivun hoidossa¹ ja monessa maassa oksikodonin käyttö on ylittänyt morfiinin käytön. Oksikodoni vaikuttaa sitoutumalla sekä keskushermostossa että perifeerisessä hermostossa G-proteiinikytkentäisiin μ -, κ - ja δ -opioidireseptorialayksiköihin².

Oksikodonin farmakokinetiikka nuorilla, terveillä vapaaehtoisilla tunnetaan hyvin; sen puhdistuma on 0,78 l/min, vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) 2,6 l/kg ja terminaalivaiheen puoliintumisaika ($T_{1/2\alpha}$) 222 minuuttia³. Oksikodonin metabolian tärkeimmät entsyymit aikuisilla ovat CYP2D6 ja CYP3A4/5⁴. Suun kautta annostellun oksikodonin ja sen metaboliittien saanto virtsasta on todettu aikaisemmassa tutkimuksessa olevan 72%⁴. Jäljelle jäävä osuus (28%) voi edustaa aikaisemmin tunnistamattomia metaboliitteja tai imeytymätöntä osuutta.

Oksikodonin farmakokinetiikkaa nuorimmilla lapsilla on kuvattu muutamassa julkaisussa⁵⁻⁹. Turkulaisen Olkkolan työryhmän tutkimus käsitteli oksikodonin farmakokinetiikkaa imeväisikäisillä lapsilla (ikähaarukka yhdestä päivästä kuuteen kuukauteen)⁶. Tutkimuksessa raportoitu johtopäätös oli, että yksilöidenvälinen vaihtelu farmakokinetiikassa on poikkeuksellisen suurta alle kuuden kuukauden ikäisillä lapsilla. Muissa (kaksi Kuopiossa tehtyä) tutkimuksissa selvitettiin oksikodonin farmakokinetiikkaa 6kk-10v ikäisillä lapsilla^{7,5,8}. Vaikka oksikodonia käytetään yleisesti myös keskosten kivunhoidossa esim. Turussa, keskosilla tehtyjä tutkimuksia oksikodonin farmakokinetiikasta ei ole.

Vaikka aikaisemmissa tutkimuksissa onkin kartoitettu farmakokinetiikan kehittymistä aina ensimmäisestä syntymänjälkeisestä päivästä lähtien, on selvitettäviä asioita jäljellä, ja esimerkiksi keskosilla oksikodonia joudutaan käyttämään ilman farmakokineettistä tietoa lääkkeen ominaisuuksista^{10,11}. Olisi hyödyllistä selvittää, mikä on eri sytokromi P450-entsyymien (CYP-entsyymien) merkitys oksikodonin eliminaatiossa¹². Tiedetään, että CYP-entsyymien ilmentyminen ja aktiivisuus kypsyy aikuista vastaaville tasoille eri nopeuksilla¹³. Tämän takia on mahdollista että lapsilla oksikodonin metaboliasta ja eliminaatiosta vastaavat eri CYP-entsyymit kuin aikuisilla. Jos esimerkiksi CYP2D6-entsyymi vastaa lapsilla suuremmasta osasta puhdistumaa, niin geneettiset polymorfiat voivat vaikuttaa oksikodonin puhdistumaan merkittävästi.

Toinen selvitettävä asia on oksikodonin puhdistuman kuvaaminen suurella potilasjoukolla, käyttäen ikää ja painoa jatkuvina muuttujina. Aikaisempi tutkimus oksikodonin farmakokinetiikasta imeväisikäisillä jaotteli lapsipotilaat kolmeen ryhmään iän perusteella ja vertasi tilastollisesti näitä ryhmiä⁶. Mikäli ikää käytetään jatkuvana taustamuuttujana, voi olla mahdollista kuvata paremmin muutoksia puhdistumassa. Vastasyntyneillä voidaan erotella syntymänjälkeinen ikä sekä raskausajan mukaan laskettu ikä, jotka molemmat voivat olla tärkeitä muuttujia ennustettaessa puhdistumaa. Tässä dokumentissa ”raskausajan ikä” tarkoittaa ajanlaskua viimeisistä kuukautisista ennen raskauden alkua.

Tähän mennessä useimmat keskosilla ja imeväisillä tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat sisällyttäneet kunkin potilaan tutkimukseen kerran, ja kuvanneet puhdistuman kehittymistä potilasjoukon sisällä. Normaalisti tämä on suositeltavaa, sillä on eettisesti kyseenalaista käyttää samaa potilasta useamman kerran tutkimuksessa ilman painavia perusteluja. Keskosilla ja imeväisillä ollaan kuitenkin kiinnostuneita nimenomaan puhdistuman kehityksestä ajan suhteen. Mikäli potilas sisällytetään tutkimukseen useamman

Oksikodonin farmakokinetiikka keskosilla ja imeväisikäisillä Kokki-Välihalo-Pitkänen-Kokki-Koivunen-Sankilampi-Oikkola-Ranta

kerran, esimerkiksi kahdesti muutaman viikon välein, voidaan hänen osaltaan eliminoida sekoittava tekijä ”yksilöidenvälinen vaihtelu” ja keskittyä yksilön sisällä tapahtuviin muutoksiin puhdistumassa. Tällaista lähestymistapaa on käytetty muun muassa kartoittamaan gentamisiinin farmakokinetiikkaa keskosilla ja vastasyntyneillä¹⁴.

Tavoitteet:

Tutkimuksen tavoitteena on tutkia laskimonsisäisesti annostellun oksikodonihydrokloriditrihydraatin (0,1 mg/kg vastaa 0,078 mg/kg vapaata oksikodoniemästä, Oxanest 10 mg/ml, Oy Leiras Finland Ab, Helsinki, Suomi) farmakokinetiikkaa keskosilla, vastasyntyneillä ja imeväisikäisillä lapsilla.

Tulosmuuttujat:

Tutkimuksen ensisijaiset tulosmuuttujat ovat kullekin potilaalle lasketut farmakokineettiset tunnusluvut (tärkeimpänä puhdistuma) ja näiden tunnuslukujen korrelaatio ikään ja painoon. Lisäksi ensisijaisia tulosmuuttujia ovat oksikodonin metaboliittien pitoisuudet veressä ja virtsassa.

Tutkimusaineisto ja -menetelmät:

Tutkimuksen näytteenottoajat ja ryhmien koot on määritelty optimal design-koesuunnittelumenetelmällä. Kyseisellä koesuunnittelumenetelmällä pystytään maksimoimaan uudesta tutkimuksesta saatava tietomäärä. Menetelmään on mahdollista sisällyttää rajoituksia, kuten maksimimäärä verinäytteitä, potilaita, verinäytteitä per potilas, jne. Optimal design-menetelmä vaatii toimiakseen joko aikaisempaa tietoa tai oletuksia. Tutkimusryhmämme rakensi aikaisemman tiedon^{6,9} perusteella alustavan mallin oksikodonin farmakokinetiikasta vastasyntyneillä ja imeväisillä. Tätä mallia käytettiin määrittelemään optimaaliset näytteenottoajat ja ryhmäkoot seuraavin rajoituksin:

- Käytetään samaa annosta kuin aikaisemmassa⁶ imeväisten oksikodonitutkimuksessa (0.078 mg/kg)
- Korkeintaan 300 verinäytettä koko tutkimuksessa
- Korkeintaan 100 potilasta koko tutkimuksessa. Korkeintaan 20 keskosta.
- Korkeintaan 5 verinäytettä per potilas per tutkimuskerta. Korkeintaan 2 verinäytettä per keskonen per tutkimuskerta. Verinäytteiden keräys aikavälillä 0-12 tuntia tutkimuslääkkeen annostelun jälkeen.
- Ryhmitellään potilaat seuraavasti: Keskokset, 0-<3 kuukauden ikäiset, 3-<6 kuukauden ikäiset, 6-24 kuukauden ikäiset. Yhden ryhmän koko vähintään 5 potilasta.
- Painotetaan optimoinnissa erityisesti puhdistumaa ja puhdistuman kehitykseen liittyviä tunnuslukuja.

Oksikodonin farmakokinetiikka keskosilla ja imeväisikäisillä
Kokki-Välitalo-Pitkänen-Kokki-Koivunen-Sankilampi-Olkkola-Ranta

Näyteajat ja ryhmäkoot optimoitiin alustavan mallin ja näiden rajoitusten perusteella. Tutkimusryhmän palaverissa päätettiin tehdä optimoituun suunnitelmaan seuraavat muutokset:

- Lisättiin kolmas näyte keskosille (24h). Näin ollen verinäytteiden määrä on kasvaa lukuun 320. Kun tähän lisätään 0-näytteet (72 kpl), muodostuu näytemääräksi 392.
- Päätettiin sisällyttää tutkimukseen potilaita 2 ikävuoteen asti (syntymänjälkeinen ikä)
- Päätettiin, että sama potilas voi osallistua tutkimukseen kaksi kertaa, mikäli tutkimuspäivien välillä on 13 päivän tauko.

Muutosten vaikutusta arvioitiin simuloimalla ja todettiin, että muutokset parantavat tutkimuksesta saatavaa tietomäärää (johtuen 20 uudesta näytteestä).

Oksikodoni-, noroksikodoni-, oksimorfon- ja noroksimorfonipitoisuudet määritetään nestekromatografiaa ja kaksois-massaspektrometrillä menetelmää käyttäen (liquid chromatography tandem mass spectrometric method)¹⁵ sekä verestä että virtsasta.

Mikäli potilaalla on virtsakatetri, häneltä kerätään kaikki virtsa ad 48 tuntia. Kaikki tänä aikana kerätty virtsa analysoidaan yhtenä näytteenä. Virtsanäytteistä määritetään sekä konjugoitunut että konjugoimaton osuus kustakin metaboliitista. Tästä johtuen kukin näyte analysoidaan:

- Sellaisenaan, sekä
- entsyymaattisen hydrolyysikäsittelyn jälkeen (beeta-glukuronidaasi + sulfataasi).

Potilaat jaetaan ikäryhmiin taulukon 1 mukaisesti.

Taulukko 1.

Ryhmä	Potilaan ikä	Lukumäärä aineistossa
1	Keskosen ennen laskettua syntymäaika (raskausajan ikä 25-37 viikkoa)	20
2	0-<3 kuukautta (syntymänjälkeinen ikä)	42
3	3-<6 kuukautta (syntymänjälkeinen ikä)	5
4	6-24 kuukautta (syntymänjälkeinen ikä)	5

Sama potilas voi osallistua tutkimukseen kaksi kertaa, mikäli kyseessä on keskosen tai vastasyntynyt (syntymänjälkeinen ikä alle 1kk). Tällöin tutkimuspäivien välillä tulee olla vähintään 13 vuorokautta.

Oksikodonin farmakokinetiikka keskosilla ja imeväisikäisillä
Kokki-Väitalo-Pitkänen-Kokki-Koivunen-Sankilampi-Olkola-Ranta

Eri ryhmiltä otetaan verinäytteitä taulukon 2 mukaisesti.

Taulukko 2.

Ryhmä	0-näyte	Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näyte 4	Näyte 5
1	*mahd. mukaan	34 min	720 min	1440 min		
2	*	2 min	15 min	291 min	518 min	574 min
3	*	2 min	35 min	294 min	487 min	588 min
4	*	2 min	32 min	258 min	500 min	596 min

* Ennen tutkimuslääkkeen antoa.

Näytteenotossa noudatetaan ± 1 minuutin tarkkuutta ensimmäisen 15 minuutin aikana oksikodonin annostelusta. Tämän jälkeen ensimmäiseen tuntiin saakka noudatetaan ± 6 minuutin tarkkuutta. Tunti oksikodonin annostelun jälkeen noudatetaan ± 15 minuutin tarkkuutta.

Mikäli potilaalla on virtsakatetri, häneltä kerätään virtsaa 48 tunnin ajan tutkimuslääkkeen annostelusta. Kaikki kerätty virtsa analysoidaan yhtenä näytteenä.

Tutkimuksessa käytettävät arviointimenetelmät:

Oksikodonipitoisuutta mitataan laskimoveren plasmasta ja virtsasta. Oksikodonin pitoisuutta plasmassa kuvataan farmakokineettisellä 2-tilamallilla. Mitatuista plasmapitoisuuksista lasketaan farmakokineettiset suureet puhdistuma, tilojenvälinen puhdistuma, keskustilan jakautumistilavuus ja perifeerisen tilan jakautumistilavuus. Puhdistumaa pyritään kuvaamaan painon ja iän avulla käyttäen aikaisemmin kuvattuja funktioita¹⁶.

Virtsasta mitattavista metaboliiteista lasketaan saanto, ts oksikodonin sekä kaikkien sen metaboliittien ainemäärien summa jaettuna alkuperäisellä oksikodoniannoksen ainemäärällä. Tämän jälkeen CYP2D6-entsyymin välityksellä syntyvien metaboliittien ainemääriä verrataan CYP3A-entsyymien välityksellä syntyvien metaboliittien ainemääriin.

Tutkittavien mukaanottokriteerit:

- Ikä ≥ 25 viikkoa (raskausajan ikä) ja ≤ 2 vuotta (syntymänjälkeinen ikä)
- Tutkittavan huoltaja ymmärtää suunnitellun tutkimuksen ja siinä tehtävät toimenpiteet
- Tutkittavan huoltaja on antanut kirjallisen suostumuksen tutkittavan osallistumisesta tutkimukseen
- Oksikodonilääkitystä vaativa toimenpidekipu

Tutkittavien poissulkukriteerit:

- Potilas on alle 25 viikon ikäinen (raskausajan ikä) keskonen
- Potilas on >2 vuotta vanha (syntymänjälkeinen ikä)

Oksikodonin farmakokinetiikka keskosilla ja imeväisikäisillä
Kokki-Välitalo-Pitkänen-Kokki-Koivunen-Sankilampi-Olkkola-Ranta

- Potilas on tai on ollut mukana muussa lääketutkimuksessa edeltävän kuukauden aikana, lukuun ottamatta tätä nimenomaista tutkimusta
- Yliherkkyys oksikodonille tai valmisteeseen sisältämille aineosille
- MAO-estäjien käyttö, CYP3A4 inhibiittorien, kuten ketokonatsolin käyttö, CYP2D6 inhibiittorien, kuten paroksetiinin käyttö edeltävän kuukauden aikana
- Tutkittavan huoltaja ei ole antanut kirjallista vapaaehtoista, tietoon perustuvaa suostumusta
- Muu syy, jonka takia tutkija tai hoitava lääkäri arvioi, ettei potilas sovi tutkimukseen

Tutkimuksen kulku:

Potilaiden soveltuvuus tutkimukseen arvioidaan ja heidän huoltajaltaan pyydetään suostumus tutkimuspotilaiksi kirjallisella suostumuskäytännöllä toimenpidettä edeltävänä päivänä. Luvan tutkimukseen kysyy tutkijalääkäri.

Toimenpide on tyypiltään sellainen, että potilas tarvitsee opioidia toimenpiteen aikaisen tai sen jälkeisen kivun hoitoon, ja viipyy sairaalassa toimenpiteen jälkeen vähintään 24h (alle 3kk ikäiset) tai vähintään 12h (yli 3kk ikäiset) ajan.

Informaatio tutkimuksen kulusta, siinä tehtävistä toimenpiteistä, siihen liittyvistä hyödyistä ja riskeistä, ja sen yhteydessä tapahtuvasta henkilötietojen käsittelystä annetaan potilaan huoltajalle sekä suullisesti että kirjallisesti toimenpidettä edeltävänä päivänä. Huoltajalle annetaan myös tietoa lapsen oikeuksista ja vakuutusturvasta, tutkimuksen tarkoituksesta ja sen luonteesta.

Potilaille pannaan laskimokanyyli, josta tutkimusnäytteet kerätään. Tutkimuslääke (oksikodonihydrokloriditrihydraatti 0,1 mg/kg, joka vastaa 0,078 mg/kg oksikodoni) annetaan laimennettuna 1-5 ml Na0.9 tasaisesti 1 min. kuluessa. Tutkimuslääkkeen annon jälkeen laskimoverinäytteitä (keskosilta 0,5 ml/ täysiaikaisilta 1 ml) otetaan korkeintaan 6 kappaletta per 24h (keskosilla korkeintaan 4 kappaletta 0,5 ml näytettä per 24 h). Mikäli potilas on hoidossa yli 2 viikon aikana, hän voi osallistua tutkimukseen kahtena eri kertana niin, että tutkimuspäivien välissä on vähintään 13 päivän tauko.

Kaikki haittavaikutukset kirjataan ylös tutkimustietojärjestelmään, sekä arvioidaan haittavaikutusten riippuvuus tutkimuslääkkeestä.

Potilaiden kokemaa kipua arvioidaan ulkopuolisen tekemällä NIPS-kipuasteikolla¹⁷, joka perustuu kasvojen ilmeisiin, itkemiseen, hengitykseen, rajojen jännittyneisyyteen ja ylieseen vireystilaan. Lisäksi täysiaikaisten lasten kokemaa kipua arvioidaan Maunukselan kipuasteikolla¹⁸. Maunukselan kipuasteikkoa on käytetty aikaisemmissa tutkimusprojekteissamme (esimerkiksi^{19,20}).

Luvat:

Tutkimukseen pyydetään lupa Kuopion yliopistollisen sairaalan lastentautien ylilääkäriltä, kirurgian ylilääkäriltä ja anestesiologia- ja leikkaustoiminta palveluyksikön ylilääkäriltä. Tutkimukseen pyydetään lausunto Tutkijalta/Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin eettiseltä toimikunnalta.

Oksikodonin farmakokinetiikka keskosilla ja imeväisikäisillä Kokki-Väitalo-Pitkänen-Kokki-Koivunen-Sankilampi-Olkola-Ranta

Tutkimus ilmoitetaan Lääkelan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen Fimeaan ja se rekisteröidään EudraCT-tietokantaan.

Eettiset näkökohdat:

Tutkimus on eettisesti perusteltu, koska myös keskoset ja imeväiset voivat kokea voimakkaita kiputiloja, ja tarve tehokkaalle kipulääkitykselle on ilmeinen. Oksikodonia käytetään yleisesti myös keskosten kivunhoitoon mm. TYKS:ssa. Koska oksikodonin farmakokinetiikkaa tässä ikäryhmässä ei tunneta tarkasti, on tällä hetkellä suositeltua aloittaa pienellä annoksella ja titrata se kullekin yksilölle sopivaksi. Tämän takia kivun hoitaminen pienillä lapsilla voi viivästyä.

Hoitamaton tai huonosti hoidettu kipu voi aiheuttaa keskushermostossa plastisia muutoksia ja sitä kautta herkistymisen kivulle. Aikaisessa elämänvaiheessa tapahtunut kovalle kivulle altistuminen voi herkistää lapsen kokemaan vähäisenkin kivuliaan ärsykkeen kohtuuttoman voimakkaana.²¹ Mahdollisimman häiriöttömän kehityksen kannalta asianmukainen kivunhoito on eettisesti välttämätöntä.

Tutkimusnäytteet otetaan laskimokanyylista, joten potilaalle ei aiheudu toistetusta näytteenotosta ylimääräistä kipua. Otettava näytteiden verimäärä on iän mukaan rajoitettu, kertainäyte maksimissaan 1ml (keskoset 0,5 ml), joten siitä ei mielestämme aiheudu tutkittavalle eettistä haittaa.

Tutkimuspotilaille annetaan tavanomaiset toimenpiteen jälkeiset hoito-ohjeet eikä heidän hoitonsa poikkea muuten klinikan tavanomaisesta hoitokäytännöstä. Tutkimus toteutetaan potilaiden sairaalahoidon aikana, eikä se pitkitä heidän sairaalassaoloaikaansa.

Yhden potilaan sisällyttäminen samaan tutkimukseen kahtena kertana on eettisesti perusteltua. Sisällyttämällä sama potilas tutkimukseen kahtena eri ajankohtana saadaan vähennettyä yksilöidenvälisestä vaihtelusta johtuvaa epävarmuutta arvioitaessa puhdistuman iästä ja painosta riippuvaa kehitystä. Tauko tutkimuspäivien välillä on vähintään 13 päivää, minkä arvioidaan olevan riittävä aika palautua tutkimuspäivien välillä.

Haittatapahtumat ja -vaikutukset

Kaikki tutkimuslääkkeen aiheuttamat epäillyt haittavaikutukset kirjataan tutkimuskaavakkeeseen. Vakavat ja odottamattomat haittavaikutukset ilmoitetaan Lääkelan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen Fimealle ja eettiselle toimikunnalle välittömästi, viimeistään 15 pv kuluessa. Muut haittavaikutukset raportoidaan normaalin käytännön mukaisesti. Mikäli tutkimuksen aikana ilmenee vakavia haittavaikutuksia tai esille tulee muuta merkittävää tutkimustietoa oksikodonin turvallisuudesta, tutkimus keskeytetään ja sitä jatketaan vasta sitten kun tutkimuksen jatkaminen on arvioitu eettisesti perustelluksi.

Sairaalan ottama potilasvakuutus ja lääkevahinkovakuutus kattaa tästä tutkimuksesta potilaille koituvat riskit.

Tietojen käsittely ja kirjaaminen:

Tutkimuksessa käytetään potilasasiakirjoista saatavia tietoja, tutkimuskaavakkeisiin kerättyjä tietoja ja veri- ja virtsanäytteistä saatavia tuloksia. Tiedot syötetään tietokoneelle tietokantaan koodatun tutkimusnumeron mukaisesti, jolloin henkilöllisyyttä ei voida selvittää kertyneestä tietokannasta ilman koodiavainta. Koodiavainta, jonka avulla yksittäisen tutkittavan tiedot ja

Oksikodonin farmakokinetiikka keskosilla ja imeväisikäisillä Kokki-Välitalo-Pitkänen-Kokki-Koivunen-Sankilampi-Olkola-Ranta

tulokset voidaan tunnistaa, säilyttää vastaava tutkija Hannu Kokki, eikä tietoja anneta tutkimuksen ulkopuolisille henkilöille. Kaikki kertyvät tiedot käsitellään luottamuksellisesti. Lopulliset tutkimustulokset raportoidaan ryhmätasolla eikä yksittäisten tutkittavien tunnistaminen ole mahdollista. Tutkimustiedostoa säilytetään Kuopion yliopistollisessa keskussairaalassa 15 vuotta, jonka jälkeen ne hävitetään salaisen paperijätteen mukana silppuamalla.

Tilastolliset menetelmät:

Oksikodonin farmakokinetiikkaa kuvataan suhteessa ikään ja painoon. Aineisto koostuu 72 potilaasta, joiden farmakokineettisten tunnuslukujen oletetaan olevan logaritmisella asteikolla normaalisti jakautuneita.

Populaatiofarmakokineettinen mallintaminen toteutetaan NONMEM-ohjelmalla²². Tuloksien käsittely, kuvaajien muokkaaminen ja mahdolliset raakadataan liittyvät tilastolliset analyysit toteutetaan R-ohjelmalla²³.

Tutkimuksen aikataulu ja kustannukset

Tutkimus on tarkoitus suorittaa vuoden 2012-14 kuluessa. Kustannukset haetaan katettavaksi EVO-rahoituksena, ja tutkimukselle haetaan kyseeseen tulevia apurahoja säätiöiltä ja yhteisöiltä. Merkittävin kustannus on lääkeainepitoisuuksien määrittäminen näytteistä ja sen arvioitu kustannus on 20 euroa per näyte, yhteensä noin 8000 euroa ja tutkimuksen muut kustannukset ovat arviolta 2000 euroa. Tutkimukseen osallistumisesta ja sen tekemisestä ei makseta korvauksia.

Tutkimussuunnitelman muutokset:

Mikäli tutkimussuunnitelmaan tulee olennaisia muutoksia, ne ilmoitetaan kirjallisesti TUKIJALLE/Eettiselle toimikunnalle ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimealle. Merkittävistä muutoksista pyydetään uusi lausunto eettiseltä toimikunnalta TUKIJALTA/Eettiseltä toimikunnalta ja Fimealta.

Tutkimustulosten julkaiseminen:

Tutkimustuloksista on tarkoitus julkaista yksi tai kaksi artikkelia kansainvälisessä tieteellisessä julkaisusarjassa. Tavoite on julkaista kliiniset tulokset Clinical Pharmacology and Therapeutics-lehdessä. Tutkimuksen mallitusosuus on tarkoitus julkaista Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics-lehdessä. Tuloksia on tarkoitus käyttää osana proviisori Pyry Välitalon ja lääketieteen lisensiaatti Mari Koivusen väitöskirjoja, sekä farmaseutti Hanna Pitkäsen pro gradu-työtä. Julkaisun kirjoitusjärjestys ja oikeus kirjoittajuuteen määritellään kunkin tutkimusryhmän jäsenen työpanoksen mukaisesti, kuitenkin niin että Pyry Välitalo ja Mari Koivunen voivat hyödyntää tästä projektista kirjoitettavia julkaisuja väitöskirjojensa osajulkaisuina mikäli heidän työpanoksensa arvioidaan riittäväksi. Tutkimuksen kliinisen osuuden seniorikirjoittaja on ensisijaisesti Hannu Kokki, ja mallinnusosuuden seniorikirjoittajaa päätettäessä kuullaan ensisijaisesti Velipekka Rantaa.

Kirjallisuutta:

1. Pöyhiä, R. Opioids in anaesthesia: a questionnaire survey in Finland. *Eur J Anaesthesiol* **11**, 221-230 (1994).
2. Ordóñez Gallego, A., González Barón, M. & Espinosa Arranz, E. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. *Clinical and Translational Oncology* **9**, 298-307 (2007).
3. Pöyhiä, R., Olkkola, K.T., Seppälä, T. & Kalso, E. The pharmacokinetics of oxycodone after intravenous injection in adults. *Br J Clin Pharmacol* **32**, 516-518 (1991).
4. Lalovic, B. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin. Pharmacol. Ther.* **79**, 461-479 (2006).
5. El-Tahtawy, A., Kokki, H. & Reidenberg, B.E. Population pharmacokinetics of oxycodone in children 6 months to 7 years old. *J Clin Pharmacol* **46**, 433-442 (2006).
6. Pokela, M.-L., Anttila, E., Seppälä, T. & Olkkola, K.T. Marked variation in oxycodone pharmacokinetics in infants. *Paediatr Anaesth* **15**, 560-565 (2005).
7. Olkkola, K.T., Hamunen, K., Seppälä, T. & Maunuksela, E.L. Pharmacokinetics and ventilatory effects of intravenous oxycodone in postoperative children. *Br J Clin Pharmacol* **38**, 71-76 (1994).
8. Kokki, H. *et al.* Comparison of oxycodone pharmacokinetics after buccal and sublingual administration in children. *Clin Pharmacokinet* **45**, 745-754 (2006).
9. Kokki, H. *et al.* Pharmacokinetics of oxycodone after intravenous, buccal, intramuscular and gastric administration in children. *Clin Pharmacokinet* **43**, 613-622 (2004).
10. Axelin, A., Kirjavainen, J., Salanterä, S. & Lehtonen, L. Effects of pain management on sleep in preterm infants. *Eur J Pain* **14**, 752-758 (2010).
11. Axelin, A., Salanterä, S., Kirjavainen, J. & Lehtonen, L. Oral glucose and parental holding preferable to opioid in pain management in preterm infants. *Clin J Pain* **25**, 138-145 (2009).
12. Korjamo, T., Tolonen, A., Ranta, V.-P., Turpeinen, M. & Kokki, H. Metabolism of oxycodone in human hepatocytes from different age groups and prediction of hepatic plasma clearance. *Frontiers in Drug Metabolism and Transport. Accepted*.
13. Johnson, T.N., Rostami-Hodjegan, A. & Tucker, G.T. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* **45**, 931-956 (2006).
14. Nielsen, E.I., Sandström, M., Honoré, P.H., Ewald, U. & Friberg, L.E. Developmental pharmacokinetics of gentamicin in preterm and term neonates: population modelling of a prospective study. *Clin Pharmacokinet* **48**, 253-263 (2009).
15. Neuvonen, M. & Neuvonen, P.J. Determination of oxycodone, noroxycodone, oxymorphone, and noroxymorphone in human plasma by liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. *Ther Drug Monit* **30**, 333-340 (2008).
16. Anderson, B.J. & Holford, N.H.G. Mechanism-Based Concepts of Size and Maturity in Pharmacokinetics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **48**, 303-332 (2008).
17. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw.* **12**, 59-66 (1993)
18. Maunuksela, E.L., Olkkola, K.T. & Korpela, R. Measurement of pain in children with self-reporting and behavioral assessment. *Clin. Pharmacol. Ther.* **42**, 137-141 (1987).
19. Nikanne, E., Kokki, H. & Tuovinen, K. IV perioperative ketoprofen in small children during adenoidectomy. *British Journal of Anaesthesia* **78**, 24 -27 (1997).
20. Välitalo, P. *et al.* Plasma and Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetics of Naproxen in Children. *The Journal of Clinical Pharmacology* (2011).doi:10.1177/0091270011418658.

21. Grunau, R.E., Oberlander, T.F., Whitfield, M.F., Fitzgerald, C. & Lee, S.K. Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 Weeks' postconceptional Age. *Pediatrics* **107**, 105-112 (2001).
22. Stuart Beal, Lewis B. Sheiner, Alison Boeckmann & Bauer, R.J. *NONMEM User's Guides*. (Ellicott City, MD, USA, 2009).
23. R Development Core Team *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. (Vienna, Austria, 2009).at <<http://www.R-project.org>>

Kuopio 2.2.2012 _____

Hannu Kokki, professori

LIITTEET:

Tiedote tutkittavan huoltajalle

Tutkittavan huoltajan suostumus

Selvitys tutkittavien valitsemisesta ja suostumuksen saamiseksi
noudatettavasta menettelystä

Selvitys tutkimuksen palkkioista ja korvauksista

Eettinen pohdinta

Yhteenveto tutkimussuunnitelmasta

Arvio tutkimuskeskuksesta

Tutkijan tietopaketti

Potilas seurantalomake

Rekisteriseloste



Ilmoitus käsittelystä

1(1)

Helsinki 27.02.2012 KLnro 6/2012
EudraCT 2011-005612-28

KYS
Hannu Kokki
PL 1777
70211 KUOPIO

Kliininen lääketutkimuksenne

**Pharmacokinetics of oxycodone in preterm and in infants
2011-11-11, Oxy-neo-infant**

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea (yksikön päällikkö Esko Nuotto) on käsitellyt (27.2.2012) ilmoituksenne asiakohdassa mainitusta lääketutkimuksesta eikä ole todennut estettä tutkimuksen aloittamiselle. Tutkimuksen voi aloittaa edellyttäen että eettinen toimikunta/TUKIJA on antanut siltä puoltavan lausunnon.

Tutkimuksesta vastaavan tutkijan/sponsorin on annettava selvitys tutkimuksen tuloksista Fimealle viimeistään vuoden kuluessa sen päättymisestä. Selvitys tulee antaa yhteenvedon, synopsiksen tai eripainoksen muodossa tai muulla vastaavalla tavalla. Täydelliset tutkimustulokset sisältävä laaja tutkimusraportti tulee toimittaa vain Fimean pyynnöstä.


Lääkelaitoksen määräys Nro 1/2007 *Ihmiseen kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset*.

Ilpo Lundberg
Koordinaattori

Kirjeenvaihto-osoite:

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkevalmisteloiden arviointi -prosessi
Kliiniset lääketutkimukset -yksikkö
PL 55
00301 Helsinki
Fax (09) 47334 4310

Valtakunnallinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta (TUKIJA)
ENNAKKOILMOITUS KLIINISESTÄ LÄÄKETUTKIMUKSESTA

1. Viranomaisen täyttää Saapunut <u>23</u> / <u>12</u> 20 <u>11</u>		Diaari-/rekisterinumero <u>306/06.00.00/2011</u>
2. Tutkimuksen koodi ja EudraCT -numero Sponsor's Protocol Code 2011-11-11 / EudraCT 2011-00125-76		
3. Tutkimuksen toimeksiantaja/tutkimuksen rahoittaja Hannu Kokki, professori, ylilääkäri / KYS EVO-rahoitus		
4. Tutkimuksen yhteyshenkilö Suomessa ja yhteystiedot Hannu Kokki, KYS, ISY, anestesia ja leikkaustoiminta, KYS, rak 3 O. krs, PL 1777, KYS, 70211 Kuopio; hannu.kokki@kuh.fi, puh. 044 717 4654		
5. Tutkimusvaihe: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input checked="" type="checkbox"/> IV		
6. Tutkimuksen nimi (suomeksi tai ruotsiksi) Oksikodonin farmakokinetiikka imeväisikäisillä lapsilla		
7. Aiotaanko tutkimukseen rekrytoida johonkin erityisryhmään kuuluvia henkilöitä? <input type="checkbox"/> ei <input checked="" type="checkbox"/> kyllä, mihin: keskosia, vastasyntyneitä ja alle 2 v lapsia		
8. Päiväys ja allekirjoitus (toimeksiantaja) 14/12/2011		 Hannu Kokki Allekirjoitus ja nimenselvennys
9. Viranomaisen täyttää Siirtoa koskevan asian käsittelyyn osallistuneet:		<u>Hannu Kokki</u> <u>Urho Kujala</u> <u>Jouko Kuusisto</u>

Päätösehdotus: hakemus käsitellään	<input type="checkbox"/> TUKIJAssa <input checked="" type="checkbox"/> alueellisessa eettisessä toimikunnassa
Ehdotus on <u>22.12.2011</u>	<input checked="" type="checkbox"/> hyväksytty <input type="checkbox"/> hylätty
Päiväys ja allekirjoitus <u>23</u> / <u>12</u> 20 <u>11</u>	 Allekirjoitus ja nimenselvennys <u>Ouhokanen</u>

Tutkimuseettinen toimikunta 24.01.2012

KOKOUSTIEDOT

AIKA 24.01.2012 tiistai klo 13.00-15.30

PAIKKA KYS/Luentosali 34, rak. 3, 4. krs

LÄSNÄ OLLLEET JÄSENET

Anna-Maija Pietilä, varapuheenjohtaja
Mikael Fraunberg (ei osallistunut asian 7/2012 käsittelyyn)
Esa Jantunen, varajäsen (- klo 15.20)
Matti Ketonen
Maigi Korhonen, varajäsen
Anne Lammi
Ville Leinonen, varajäsen (- klo 14.50)
Kirsi Luoto
Helena Länsimies-Antikainen (klo 13.05-)
Hanna Mussalo (klo 13.05-)
Liisa Ollikainen
Jussi Pihlajamäki (- klo 13.30)
Eija Piippo-Savolainen (klo 13.15-)
Marita Räsänen
Arja Halkoaho, tutkimuskoordinaattori
Anu Bruun, sihteeri

POISSA

Tapani Keränen
Petri Juvonen
Anitta Mahonen
Raimo Ojala
Ilkka Parviainen
Maija Purhonen
Veijo Saano
Katri Sinkkonen
Ylermi Soini

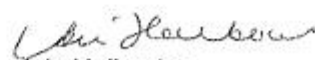
KOKOUKSEN LAILLISUUDEN JA PÄÄTÖSVALTAISUUDEN TOTEAMINEN

Kokous todettiin lailliseksi ja päätösvaltaiseksi.

ASIAT § 1-25

ALLEKIRJOITUKSET


Anna-Maija Pietilä
varapuheenjohtaja


Arja Halkoaho
toimikuntas sihteeri

Kokki Hannu

KYS/Anestesia ja leikkaustoiminta
Rak. 3, 0. krs

PÖYTÄKIRJANOTE

6 / / 2012

**6/2012 OKSIKODONIN FARMAKOKINETIIKKA KESKOSILLA JA
IMEVÄISIKÄISILLÄ (OKSI-NEO-INFANT). EUDRACT 2011-00125-76. TVH KOKKI
HANNU.**

Lausuntohakemus (5.1.2012)
Ennakoilmoitus kliinisestä lääketutkimuksesta (23.12.2011)
Tutkimussuunnitelma (5.1.2012)
Tiedote tutkittavan huoltajalle (5.1.2012)
Suostumusasiakirja (9.1.2012)
Selvitys tutkittavien valitsemisesta ja suostumuksen
saamiseksi noudatettavasta menettelystä (9.1.2012)
Selvitys tutkimuksen palkkioista ja korvauksista (9.1.2012)
Eettinen pohdinta (9.1.2012)
Yhteenveto tutkimussuunnitelmasta (9.1.2012)
TVH:n arvio tutkimuskeskuksen tiloista ja varusteista ja TVH:n
soveltuvuudesta (5.1.2012)
Tutkijan tietopaketti (9.1.2012)
Potilasseurantalomake, ryhmä 1 (keskosen, raskausajan ikä
25-37 vko) (9.1.2012)
Potilasseurantalomake, ryhmä 2 (syntymänjälkeinen ikä 0-< 3
kk) (9.1.2012)
Potilasseurantalomake, ryhmä 3 (syntymänjälkeinen ikä 3-< 6
kk) (9.1.2012)
Potilasseurantalomake, ryhmä 4 (syntymänjälkeinen ikä 6-24
kk) (9.1.2012)
Tieteellisen tutkimuksen rekisteriseloste (5.1.2012)

Esittelijä

Eija-Piippo Savolainen:

Päätös

Tutkimuseettinen toimikunta:
Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettisen toimikunnan lausunto

Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettinen toimikunta on arvioinut toimikunnalle toimitettujen asiakirjojen perusteella tutkimussuunnitelman ja sen liitteet. Toimikunta toteaa tutkimuksen olevan tieteellisesti perusteltu, mutta pyytää lisäselvityksiä ja täydennyksiä seuraaviin asioihin tutkimussuunnitelmassa:

1. Tutkijoita pyydetään kuvaamaan rekrytointiprosessi tutkimussuunnitelmaan.

Lisäksi pyydetään tekemään seuraavat muutokset tutkittavan tiedotteeseen / suostumusasiakirjaan / lausuntohakemukseen:

1. Tutkijoita pyydetään poistamaan tiedotteesta hyödyt ja riskit -osiosta ensimmäinen lause.

2. Tiedotteeseen ja suostumusasiakirjaan pyydetään lisäämään yläosaan Ulla Sankilammen nimi.

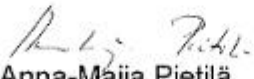
3. Tutkijoita pyydetään muuttamaan suostumusasiakirja TUKIJAn ohjeen mukaiseksi.

Tutkimuseettinen toimikunta antaa tutkimuksesta puoltavan lausunnon, edellyttäen, että lisäselvitykset ja täydennykset on tehty ja toimitettu toimikunnan tutkimuskoordinaattorille tarkastettaviksi ja hyväksyttäväksi.

Tutkimusta ei saa aloittaa ennen kuin lisäselvitykset ja täydennykset on hyväksytty. Lisäselvitysten ja täydennysten tarkastamisesta toimitetaan erillinen asiakirja / täydennetty lausunto.

Lausunnosta lisätietoja antavat varapuheenjohtaja Anna-Maija Pietilä (anna-maija.pietila@uef.fi) sekä tutkimuskoordinaattori Arja Halkoaho (arja.halkoaho@kuh.fi).

Otteen oikeaksi todistaa


Anna-Maija Pietilä
varapuheenjohtaja

Yhteystiedot

Tutkimuseettinen toimikunta
Tutkimuseettinen toimikunta
PL 1777
70211 Kuopio
Puhelin:
Faksi:
Sähköposti: Anu.Bruun@kuh.fi

Tutkimuseettinen toimikunta

08.02.2012

Kokki Hannu

KYS/Anestesia ja leikkaustoiminta
Rak. 3, 0. krs

6 / 2012

Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettisen toimikunnan lausunto.


**6/2012 OKSIKODONIN FARMAKOKINETIIKKA KESKOSILLA JA
IMEVÄISIKÄISILLÄ (OKSI-NEO-INFANT). EUDRACT 2011-00125-76. TVH KOKKI
HANNU.**

Toimitetut asiakirjat: selvitys tutkittavien valitsemisesta ja suostumuksen saamiseksi noudatettavasta menettelystä (7.2.2012); tiedote tutkittavan huoltajalle (8.2.2012); tutkimussuunnitelma (6.2.2012); suostumusasiakirja lääketutkimukseen (8.2.2012)

Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettisen toimikunnan tutkimuskoordinaattori on tarkastanut toimitetut asiakirjat ja todennut ne asiallisiksi. Pyydetty lisäselvitykset/täydennykset on hyväksytty.

Tutkimuseettinen toimikunta antaa tutkimuksesta puoltavan lausunnon seuraavin perustein. Toimikunta toteaa tutkimuksen olevan tieteellisesti perusteltu ja suunnitelmassa on huomioitu keskeiset eettiset näkökohdat asianmukaisesti. Tutkimus on suunniteltu hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteiden mukaisesti ja se noudattaa voimassaolevaa lainsäädäntöä (Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta 488/1999 muutoksineen, Henkilötietolaki 523/1999, Laki potilaan asemasta ja oikeuksista 785/1992, Laki ihmisen elimien, kudoksien ja solujen lääketieteellisestä käytöstä 101/2001).

Lausunnosta lisätietoja antavat puheenjohtaja Tapani Keränen (tapani.keranen@uef.fi) sekä tutkimuskoordinaattori Arja Halkoaho (arja.halkoaho@kuh.fi).


Arja Halkoaho
Tutkimuskoordinaattori

Organisaatiolupahakemus

Sivu 1/2

27/2012

Organisaatiolupahakemuksen tyyppi: ☒ Uusi ☐ Muutos/lisäys Lomakkeen tulostettava versio

Tutkimusta koskevat perustiedot	Tutkimuksen vastuushenkilö/ohjaaja	Tutkimuksen vastuushenkilön (ohjaajan) akateeminen arvo	Vastuushenkilön (ohjaajan) virka/toimi	
	Hannu Kokki	Professori	ylläkäkäri, professori	
	Vastuushenkilön (ohjaajan) palveluyksikkö	Vastuushenkilön (ohjaajan) sähköposti		
	Anestesia ja leikkaustoiminta	hannu.kokki@kuh.fi		
	Tutkija *	Tutkijan puhelinnumero *	Tutkijan sähköpostiosoite *	
	Kokki Merja	044-7174764	merja.kokki@kuh.fi	
	Tutkijan postiosoite	Tutkijan postinumero ja postitoimipaikka		
	Anestesia ja leikkaustoiminta	70211 Kuopio		
	KYS yhteyshenkilö/vastuushenkilö	Käytännön avustaja		
Tutkimuksen lyhyt nimi (max. 16 merkkiä) *	Tutkimustunnus	Luokitus		
oksi-neo-infant	5070239			
Tutkimuksen nimi *				
OKSİKODONIN FARMAKOKINETIIKKA KESKOSILLA JA IMEVÄISIKÄISILLÄ				
Tutkimuksen suorituspaikka (yksikkö) *	Potilaille tehtävien tutkimusten tilaajan nimi (tutk.hoitaja) *	Tutkimuksen potilaskäyntien laskutustietojen tallentaja (os.siht.) *	Tutkimuksen aloitus ja lopetuspv *	
2406 ja 2206			15.3.2012 - 31.12.2014	
Tutkimuksen tavoitteet/lyhyt kuvaus *				
Tutkimuksen tavoitteena on tutkia laskimonsisäisesti annostellun oksikodonihydrokloriditrihydraatin farmakokinetiikkaa keskosilla, vastasyntyneillä ja imeväisikäisillä lapsilla.				
Liittyykö tutkimus KYSissä meneillään olevaan tutkimukseen? *		Tutkimustunnus/lyhyt nimi		
<input type="radio"/> Ei <input checked="" type="radio"/> Kyllä, mihin?				
Tutkimustyyppi	<input checked="" type="radio"/> Lääketieteellinen ja muu terveystieteellinen tutkimus, joka kohdistuu lääketieteen alaan <input type="radio"/> Hoitotieteellinen, joka kohdistuu hoitotieteen alaan <input type="radio"/> Muu terveystieteellinen tutkimus, mikä			
Opinnäytetyö	Väitöskirja			
Rahoituksen hallinnointi	<input checked="" type="radio"/> Hallinnointi KYSin kautta <input type="radio"/> Ei KYSin kautta (esim. ei kustannuksia, henkilökohtainen apuraha tai muu tutkijan oma rahoitus)			
Tutkimuksen lupa- ja lausunto-päätökset sekä pv:t	<input checked="" type="checkbox"/> Eettisen toimikunnan puolesta/lausuntopäätös 6/2012, 8.2.2012	<input checked="" type="checkbox"/> Nimeä/EudraCT-numero 2011-005612-28	<input type="checkbox"/> THL <input type="checkbox"/> Valvira <input type="checkbox"/> Johtajayhteistyö lupa erikoistutkimuksen lausuntoon	<input type="checkbox"/> Henkilöstöjohtajan lupa henkilökuntaa koskevaan tutkimukseen Tutkija 306/06.00.00/2011 23.12.2011
Uusi tutkimus	Uuden tutkimuksen osalta täytetään myös seuraavat tiedot Tutkimuksen luokittelu 1. <input checked="" type="checkbox"/> Perustutkimus % 2. <input type="checkbox"/> Kliininen tutkimus 100 % 3. <input type="checkbox"/> Muu tutkimus % 4. <input type="checkbox"/> Terveystieteellisen toimintaa koskeva tutkimus % a) <input type="checkbox"/> Tutkimus- ja hoitomenetelmien vaikuttavuutta koskeva tutkimus % b) <input type="checkbox"/> Kustannusvaikuttavuutta koskeva tutkimus % c) <input type="checkbox"/> Terveystieteellisen toimintaa koskeva tutkimus % d) <input type="checkbox"/> Terveystieteellisen toimintaa koskeva tutkimus %			
Tieteenala:	Anestesiologia ja tehohoito			
Avainsanat (joilla tutkimusta voi hakea Tutki-rekisteristä):	oksikodoni, farmakokinetiikka, lapsi, keskonen, vastasyntynyt, imeväinen			
Tutkimuksen laajuus:	<input checked="" type="radio"/> Kansainvälinen <input type="radio"/> Kansallinen <input type="radio"/> Paikallinen			

Tutkimusryhmä/osallistajat:	Pyry Välihalo, proviisori, Hanna Pitkänen, farmaseutti, Merja Kokki LT, el, Mari Koivunen, LL, Ulla Sankilampi, Klaus Oikkola, professori, Veli-Pekka Ranta, FaT,		
Yhteistyötahot:	Klaus Oikkola, professori, ylitäkäri, anestesiology ja tehohoito, TYKS, TY		
Lisämerkinnät:			
Muut sopimukset			
ISLAB-ostaja?	<input checked="" type="radio"/> Ei <input checked="" type="radio"/> Kyllä	Ota yhteyttä ISLABin tutk.hoitajaan, lomake: Sopimus tutkimusnäytteiden ottamisesta ja analysoinnista ISLABista	
Apteekki-palvelut?	<input checked="" type="radio"/> Ei <input checked="" type="radio"/> Kyllä	Ota yhteyttä KYSin sairaala-apteekkiin	
Laskutus	Virallinen laskutusosoite ja yhteyshenkilö		Y-tunnus/VAT-numero
Liitteet	Tyyppi	Dokumentti	Lisätty Avaa
	tutkimussuunnitelma	Yhteenvedo tutkimussuunnitelmasta	16.02.2012
	kustannuserittely	kustannussuunnitelma.xls	20.03.2012
<input checked="" type="checkbox"/> Hakemus on valmis ja haluan tallentaa sen esitarkastettavaksi KYSin Tutkimusyksikköön. <input checked="" type="checkbox"/> Hakemus on valmis ja se on esitarkistettu KYSin Tutkimusyksikössä.			
ALLEKIRJOITUKSET			
Hyväksyntä / yhteistyötahot (ostot KYSistä)	<input checked="" type="radio"/> Hyväksyn osaltani <input type="radio"/> En hyväksy	Yksikkö P220	Päivämäärä 27.12
	<input checked="" type="radio"/> Hyväksyn osaltani <input type="radio"/> En hyväksy	Yksikkö P2130	Päivämäärä 3.4.12
	<input type="radio"/> Hyväksyn osaltani <input type="radio"/> En hyväksy	Yksikkö	Päivämäärä
		Palveluyksikön johtajan tai -yksikön tutkimuksesta vastaavan johtajan allekirjoitus SAMI REMES Osastonylilääkäri Lasten ja nuorten kirurgian	
Allekirjoitus	Päivämäärä 24.12.12	Tutkijan allekirjoitus 	
PÄÄTÖS	TUTKIMUSJOHTAJAN / JOHTAJAYLILÄÄKÄRIN PÄÄTÖS Nro 27/2012 <input checked="" type="radio"/> Hyväksyn tutkimuksen toteutettavaksi <input type="radio"/> En hyväksy		
	Päivämäärä 4.4.2012	Allekirjoitus 	
Muuta huomioitavaa / kommentoitavaa			
HALLITUKSEN PÄÄTÖS (tutkimus ≥ 100.000 €)	Päivämäärä	§ _____	<input type="radio"/> Hyväksytty <input type="radio"/> Ei hyväksytty
Tiedoksianto	<input type="checkbox"/> tutkija <input type="checkbox"/> laskentatoimisto <input type="checkbox"/> tutkimushallintosihteeri <input type="checkbox"/> kirjaamo <input type="checkbox"/> tutkimushoitaja <input type="checkbox"/> osastonsihteeri <input type="checkbox"/> osastonhoitaja <input type="checkbox"/> kontrollitoiminnat <input type="checkbox"/> MYNLA-toimisto <input type="checkbox"/> apteekki <input type="checkbox"/> kuvantamiskeskus <input type="checkbox"/> testekki		
	Päivämäärä	Tiedoksiantajan allekirjoitus	
Tulosta	Sulje	Luoja: 12.1.2012 15:25 merja.kokki@kuh.fi Päivittäjä: 27.3.2012 13:09 helena.pehkonen@kuh.fi	

Potilasseurantalomake**RYHMÄ 2** (syntymänjälkeinen ikä 0–3 kk)

Päivämäärä: _____

Nimi: _____

Potilasnumero: _____

Pituus: _____

Paino: _____

Sukupuoli: _____

Syntymäaika: _____

Raskausajan kesto viimeisistä kuukautisista lähtien: _____

Virtsakatetri: ei / kyllä Virtsankeräys klo _____ Virtsamäärä _____

NÄYTTEENOTOT:**0-näyte** klo _____

Sedaatio_____	Kipu _____	
SpO2_____	EtCO2_____	Hengityst_____
Verenp_____	Syke _____	Muu_____

Lääkkeen anto (oksikodoni 0,1 mg / kg / 1 ml Na0,9) klo _____**Näyte 1** Suunniteltu: _____ (2 ± 1 min) Toteutunut: _____

Sedaatio_____	Kipu _____	
SpO2_____	EtCO2_____	Hengityst_____
Verenp_____	Syke _____	Muu_____

Näyte 2 Suunniteltu: _____ (15 ± 5 min) Toteutunut: _____

Sedaatio_____	Kipu _____	
SpO2_____	EtCO2_____	Hengityst_____
Verenp_____	Syke _____	Muu_____

Näyte 3 Suunniteltu: _____ (4h 51 min ± 15 min) Toteutunut: _____

Sedaatio_____	Kipu _____	
SpO2_____	EtCO2_____	Hengityst_____
Verenp_____	Syke _____	Muu_____

Näyte 4 Suunniteltu: _____ (8 h 38 min ± 15min) Toteutunut: _____

Sedaatio_____	Kipu _____	
SpO2_____	EtCO2_____	Hengityst_____
Verenp_____	Syke _____	Muu_____

Näyte 5 Suunniteltu: _____ (9 h 34 min ± 15min) Toteutunut: _____

Sedaatio_____	Kipu _____	
SpO2_____	EtCO2_____	Hengityst_____
Verenp_____	Syke _____	Muu_____

Potilasnumero:_____

Päädiagnoosi:_____

Oksikodonin käyttöaihe:_____

Muuta huomioitavaa / muu kipulääkitys (klo):
